

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. April 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/28821 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 237/00

[DE/DE]; Stockmannsmühle 127, 42115 Wuppertal (DE).
LUSTIG, Clemens [DE/DE]; Am Falkenberg 159, 42113
Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11005

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. September 2001 (24.09.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 49 208.8 5. Oktober 2000 (05.10.2000) DE
101 24 905.5 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



A2

(54) Title: PROPIONIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PROPIONSÄUREDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel potent PPAR-alpha activating compounds for treating for example coronary heart diseases, and to a method for producing said compounds.

WO 02/28821 A2 (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, potente PPAR-alpha aktivierende Verbindungen zur Behandlung von zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung.

Propiönsäurederivate

5 Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, potente PPAR-alpha aktivierende Verbindungen zur Behandlung von zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung.

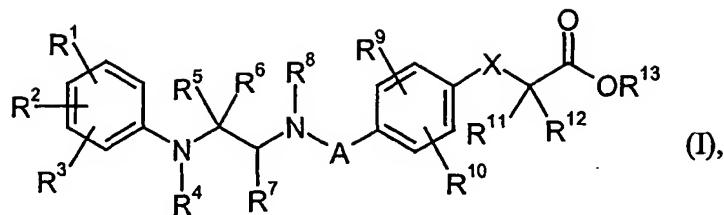
10 Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich sowohl die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin als auch die Mortalität von Risikopatienten senken, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis oder der Hypertriglyceridämie.

15 20 Fibrate stellen heute die einzige Therapieoption für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt.

In der WO 00/23407 werden PPAR-Modulatoren zur Behandlung von Obesitas, Atherosklerose und/oder Diabetes beschrieben.

25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-alpha-Modulatoren eingesetzt werden können.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

A für eine Bindung oder für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

5

X für O, S oder CH₂ steht,

R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylaminosulfonyl, Nitro oder Cyano stehen,

10

oder

15

R¹ und R² an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam mit diesen einen anneliierten Cyclohexan- oder Benzolring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylsulfonylmethyl-Gruppe substituiert ist,

20

und

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25

R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

- 3 -

15 R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

20

25 R⁸ für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenoxy, welche ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach durch Trifluormethyl substituiert sind, oder durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Ringe ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

30

35 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

40

45 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₄-C₇)-Cycloalkylring bilden,

50 und

55

60 R¹³ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

65 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate,

70

diese Aufgabe erfüllen und eine pharmakologische Wirkung zeigen sowie als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

5 Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von R¹³ eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der -C(O)OR¹³-Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure (R¹³ = Wasserstoff) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkanoyloxy substituiert ist.

10 15 (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und t-Butyl.

20 25 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise ist der Arylrest Phenyl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₄-C₇)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 4 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

30 (C₁-C₆)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger

oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

5 (C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise ist der Aryloxy-Rest Phenoxy.

10 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

15 20 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Substituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino.

25 (C₁-C₆)-Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy, n-Hexanoyloxy.

30 (C₁-C₆)-Alkylaminosulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Aminogruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder ver-

zweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweist. Bevorzugt ist ein Alkylaminosulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl und t-Butylaminosulfonyl.

5

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen monocyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl. Bevorzugt sind Furanyl, Thienyl und Oxazolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoësäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

A für eine Bindung oder für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

X für O, S oder CH₂ steht,

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

5 R^4 für Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl steht,

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

10 R^7 für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

15 R^8 für Wasserstoff, (C_6 - C_{10})-Aryl oder für (C_1 - C_4)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch (C_6 - C_{10})-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert ist, steht, wobei alle genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

20 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

25 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C_4 - C_7)-Cycloalkyrling bilden,

R^{13} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

10

A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂-Gruppe steht,

X für O, S oder CH₂ steht,

15

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

20

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^7 für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl steht,

25

R^8 für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder 5-gliedriges Heteroarylmethyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die genannten aromatischen Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Chlor, Fluor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Amino substituiert sein können,

- 10 -

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor stehen,

5 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden,

10 und

R¹³ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20

A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

X für O, S oder CH₂ steht,

25

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen,

30

R⁴ für Wasserstoff steht,

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

5 R^7 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder insbesondere für Wasserstoff steht,

10 R^8 für Phenyl, Furanylmethyl oder Thienylmethyl steht, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können,

15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Wasserstoff stehen,

20 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Methyl stehen,

15

und

20 R^{13} für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann, oder insbesondere für Wasserstoff steht,

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

30 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen R⁴ für Wasserstoff steht.

5 Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen 10 R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

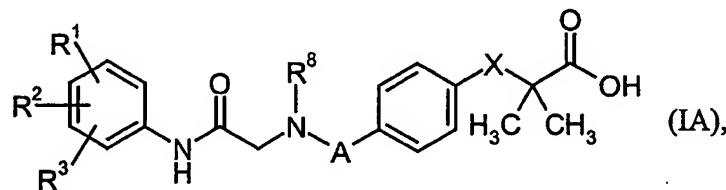
und

15 R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen 20 R⁸ für Phenyl, Furanylmethyl, Thienylmethyl oder Oxazolylmethyl, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Methyl substituiert sein können, oder für 2-Methoxyethyl steht.

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (IA)

25



in der

A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

X für O oder S steht,

5

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

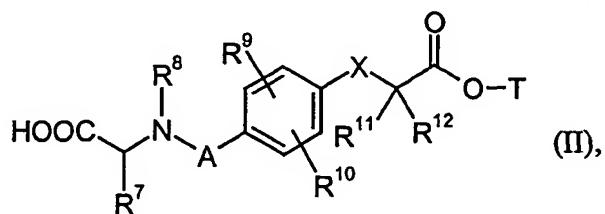
R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluor-methoxy, Chlor oder Fluor stehen,

und

R⁸ für Phenyl, Furanylmethyl, Thienylmethyl oder Oxazolylmethyl, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Methyl substituiert sein können, oder für 2-Methoxyethyl steht.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



25

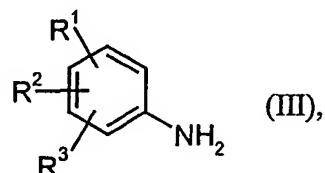
in welcher

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben

und

5 T für Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder für einen für die Festphasen-Synthese geeigneten polymeren Träger steht,

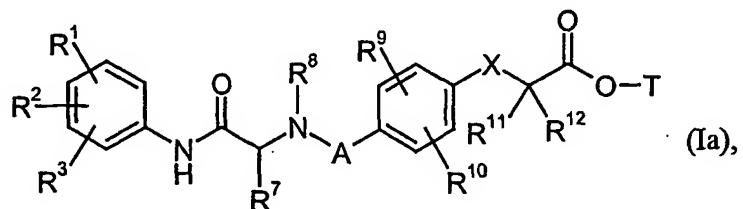
zunächst unter Aktivierung der Carbonsäure-Gruppe in (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

15 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



20 in welcher

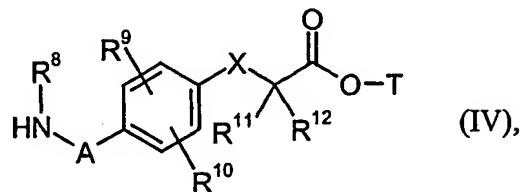
A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

25 umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

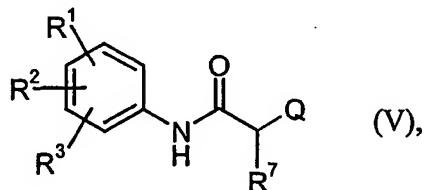
5



in welcher

10 A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



15

in welcher

R¹, R², R³ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben

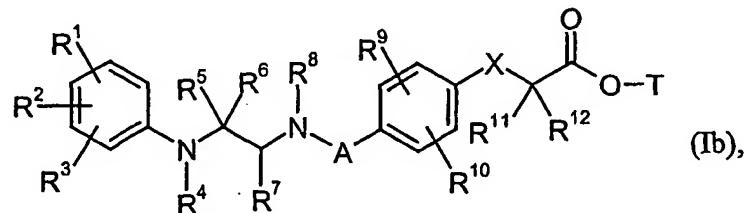
20 und

Q für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom oder Iod steht,

25 gleichfalls zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) umsetzt,

dann die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Amid-Alkylierung bzw. Amid-Reduktion in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

5

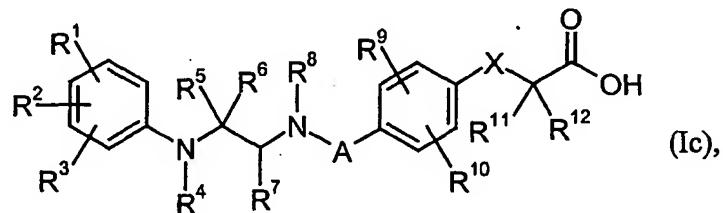


in welcher

10 A, X, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15 anschließend mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic)



20 in welcher

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und diese gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Veresterung durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

5

$R^{13}\text{-}Z$ (VI),

worin

10 R^{13} die oben angegebene Bedeutung hat

und

15 Z für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, oder für eine Hydroxy-Gruppe steht,

weiter modifiziert.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

25 Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Ethylacetat, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Bevorzugte Lösemittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (Ia) sind Dichlormethan und Dimethylformamid. Für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (Ia) ist Dimethylformamid bevorzugt.

5

Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt (II) + (III) → (Ia) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C, durchgeführt. Der Verfahrensschritt (IV) + (V) → (Ia) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +120°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C durchgeführt.

10

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung im Verfahrensschritt (II) + (III) → (Ia) werden bevorzugt übliche Kondensationsmittel eingesetzt, wie Carbodiimide, z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC),

15

N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-oxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchlorformiat,

20

oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin.

25

Besonders bevorzugt ist die Kombination von EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol, EDC, Triethylamin und 1-Hydroxybenzotriazol sowie von HATU und Diisopropylethylamin.

Als Base für die Reaktion (IV) + (V) → (Ia) eignen sich die üblichen anorganischen Basen wie Alkalihydroxide, wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalikarbonate wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester im Verfahrensschritt (Ia) bzw. (Ib) → (Ic) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser.

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalikarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich im Allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemische

- 20 -

gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

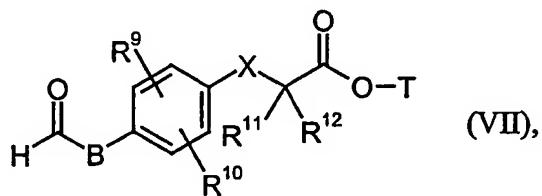
5 Im Falle der über Festphasen-Synthese hergestellten, über die Carbonsäure-Gruppe an einen polymeren Träger gebundenen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bzw. (Ib) erfolgt die Abspaltung vom Harz zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic) gleichfalls nach den zuvor beschriebenen üblichen Methoden zur Carbonsäureester-Hydrolyse. Bevorzugt wird hier Trifluoressigsäure eingesetzt.

10 Bei der Durchführung der Hydrolyse wird die Base oder die Säure im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

15 Die Hydrolyse wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man zunächst

20 [a] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



25 worin

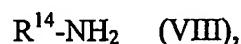
X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben

- 21 -

und

B für eine Bindung oder eine Methylengruppe steht,

5 in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



10 in welcher

R^{14} [a-1] die oben angegebene Bedeutung von R^8 hat

oder

[a-2] für eine Gruppe der Formel $R^{15}\text{-O}-C(=O)-C(R^7)\text{-C}_2\text{H}_5$ steht,

15

worin

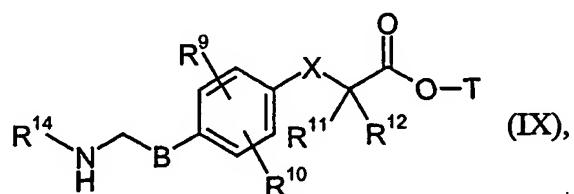
R^7 die oben angegebene Bedeutung hat

20 und

R^{15} für (C₁-C₄)-Alkyl oder Trimethylsilyl steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

25



worin

B, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung haben

5

umsetzt,

diese dann in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

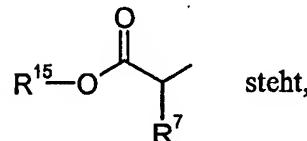
10

R¹⁶-Y (X),

in welcher

R¹⁶ im Falle der Verfahrensvariante [a-1] für eine Gruppe der Formel

15



steht,

worin R⁷ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

oder

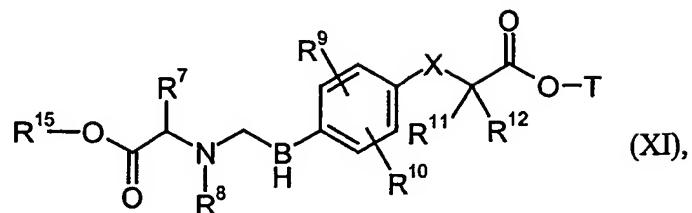
im Falle der Verfahrensvariante [a-2] die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat,

25

und

Y für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom oder Iod steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



5 in welcher

B, X, T, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

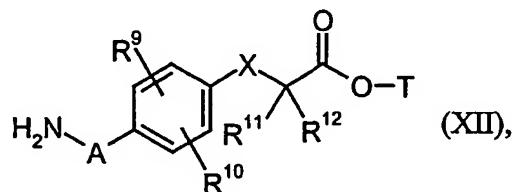
10

und abschließend in diesen Verbindungen selektiv die Carbonsäureester-Gruppierung -COOR¹⁵ zur Carbonsäure hydrolysiert,

oder

15

[b] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



20 worin

A, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

R^{17} -CHO (XIII),

5

in welcher

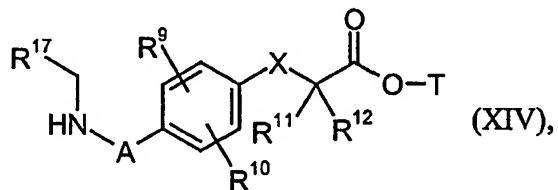
R^{17} für Wasserstoff, (C_6 - C_{10})-Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder für (C_1 - C_3)-Alkyl steht, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder Phenoxy, welche ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach durch Trifluormethyl substituiert sind, oder durch (C_6 - C_{10})-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Ringe ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

10

15

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

20



worin

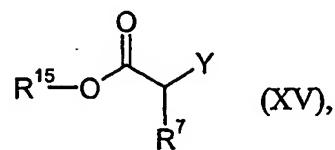
25

A, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{17} die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

- 25 -

diese dann in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

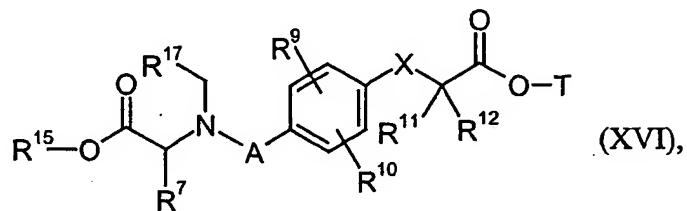


5 in welcher

R^7 , R^{15} und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

10



in welcher

15 A , X , T , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{15} und R^{17} die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

20 und abschließend in diesen Verbindungen selektiv die Carbonsäureester-Gruppierung $-\text{COOR}^{15}$ zur Carbonsäure hydrolysiert.

Das gesamte Verfahren kann auch als Festphasen-Synthese durchgeführt werden. In diesem Fall werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) bzw. (XII) als Carbonsäureester an ein geeignetes Trägerharz geknüpft, die weiteren Reaktionen an fester Phase durchgeführt und die Zielverbindung abschließend vom Harz abge-

spalten. Festphasen-Synthese sowie die Anknüpfung und die Abspaltung vom Harz sind geläufige Standardtechniken. Als ein Beispiel aus der umfangreichen Literatur wird auf die Publikation "Linkers for Solid Phase Organic Synthesis", Ian W. James, *Tetrahedron* 55, 4855-4946 (1999) verwiesen.

5

Die Umsetzung (VII) + (VIII) \rightarrow (IX) bzw. (XII) + (XIII) \rightarrow (XIV) erfolgt in den für eine reduktive Aminierung üblichen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure. Zu diesen Lösemitteln gehören beispielsweise Wasser, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, 10 Dichlorethan oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol; ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Methanol und Ethanol jeweils unter Zusatz von Essigsäure.

Als Reduktionsmittel für die Umsetzung (VII) + (VIII) \rightarrow (IX) bzw. (XII) + (XIII) \rightarrow (XIV) eignen sich komplexe Aluminium- oder Borhydride, wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Tetrabutylammoniumborhydrid, oder auch die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetall-Katalysatoren wie beispielsweise Palladium, Platin, Rhodium oder Raney-Nickel. Bevorzugte Reduktionsmittel sind Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid und Tetrabutylammoniumborhydrid.

Die Umsetzung (VII) + (VIII) \rightarrow (IX) bzw. (XII) + (XIII) \rightarrow (XIV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +40°C.

25

Der Umsetzung (IX) + (X) \rightarrow (XI) bzw. (XIV) + (XV) \rightarrow (XVI) erfolgt in den üblichen unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemitteln. Bevorzugt sind Dimethylformamid, Tetrahydrofuran und Dioxan.

30 Als Base für die Reaktion (IX) + (X) \rightarrow (XI) bzw. (XIV) + (XV) \rightarrow (XVI) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Bevorzugt ist Triethylamin.

Die Umsetzung (IX) + (X) → (XI) bzw. (XIV) + (XV) → (XVI) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C.

5 Die Reaktion (XI) → (II) bzw. (XVI) → (II) erfolgt in den für eine Esterspaltung üblichen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemitteln. Im Fall der Ester-Hydrolyse sind dies bevorzugt Tetrahydrofuran, Dioxan und Alkohole wie Methanol und Ethanol jeweils im Gemisch mit Wasser. Im Fall der Sylester-Spaltung wird bevorzugt Dioxan oder Tetrahydrofuran eingesetzt.

10

Als Base für die Reaktion (XI) → (II) bzw. (XVI) → (II) eignen sich im Fall der Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Bevorzugt sind Lithium-, Natrium- und Kaliumhydroxid. Im Fall der Sylester-Spaltung wird bevorzugt Tetrabutylammoniumfluorid verwendet.

15

Die Umsetzung (XI) → (II) bzw. (XVI) → (II) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C.

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) entsprechen den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) bzw. (XIV) und können wie zuvor beschrieben hergestellt werden.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XII), (XIII) und (XV) sind kommerziell erhältlich, bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar [vgl. z.B. P.J. Brown et al., *J. Med. Chem.* 42, 3785-88 (1999)].

30

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die

erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung der Arteriosklerose und Hypercholesterolemie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur Senkung erhöhter Triglycerid-, Fibrinogen- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des 5 metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.

10 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

15 Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.
20

25 Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.
30

5 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

15 Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

20 Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, bevorzugt von 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die folgenden verwendeten Abkürzungen stehen für:

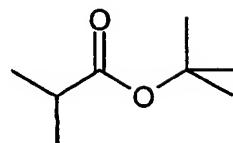
Ac	Acetyl
Bu	Butyl
DC	Dünnsschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RF	Rückfluss
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Ausgangsverbindungen I

Beispiel I-1

tert-Butyl-2-methylpropionat

5



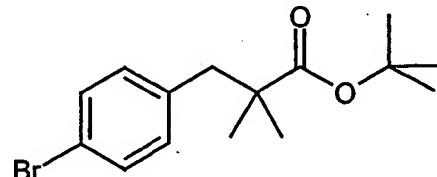
10 Eine Lösung von 73,0 g (0,985 mol) *tert*-Butanol, 190 g (1,877 mol) Triethylamin und 0,573 g (0,0047 mol) DMAP in 750 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit einer Lösung von 100 g (0,939 mmol) Isobuttersäurechlorid in 150 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe über Nacht gerührt. Anschließend werden 500 ml 2 M Salzsäure zugegeben, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Destillative Reinigung des Rohproduktes ergibt 65,5 g (48 %) des *tert*-Butyl-2-methylpropionates.

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.42 (sept., 1H).

Beispiel I-2

20 *tert*-Butyl-3-(4-bromphenyl)-2,2-dimethylpropionat



25 Zu einer Lösung von 10,0 g (69,34 mmol) *tert*-Butyl-2-methylpropionat (Beispiel I-1) in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C 34,7 ml (69,4 mmol) einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lsg. langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das

Gemisch 1 h bei -78°C gerührt, dann wird eine Lösung von 15,76 g (63,04 mmol) 4-Brombenzylbromid in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend erwärmt man die Reaktion auf Raumtemperatur, gießt auf 100 ml 1 N Salzsäure, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase 3x mit Diethylether.

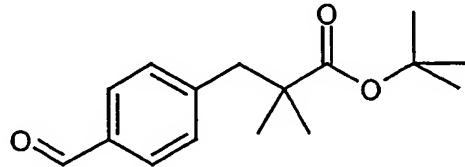
5 Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die destillative Reinigung des Rückstandes im Ölpumpenvakuum ergibt 16,75 g (85 %) des *tert*-Butyl-3-(4-bromphenyl)-2,2-dimethylpropionates.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.06$ (s, 6H); 1.38 (s, 9H); 2.74 (s, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.47 (d, 2H).

Beispiel I-3

tert-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat

15



Eine Lösung von 6,00 g (19,16 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-bromophenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-2) in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei -75°C langsam mit 13,5 ml (22,98 mmol) einer 1,7 M *tert*-Butyllithium-Lsg. in Pentan versetzt, wobei die Temperatur unter -60°C gehalten wird. Das Gemisch wird 15 min nachgerührt, dann werden 1,82 g (24,90 mmol) N,N-Dimethylformamid zugegeben und das Gemisch weitere 4 h bei -75°C gerührt. Es wird langsam auf -20°C erwärmt, unter kräftigem Rühren mit 20 ml Wasser versetzt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird 3x mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Natriumcarbonat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Destillation des Rückstandes im Ölpumpenvakuum erhält man 2,54 g (51 %) des *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionates.

20

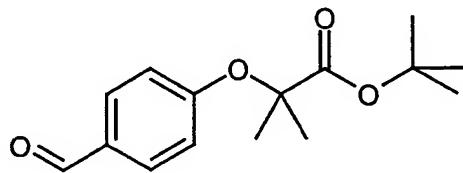
25

- 33 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.90 (s, 2H); 7.32 (d, 2H); 7.78 (d, 2H); 9.98 (s, 1H).

Beispiel I-4

5 *tert*-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropionat



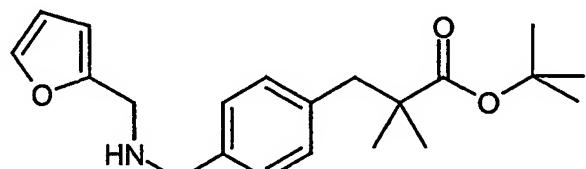
10 Eine Lösung von 24,4 g (200 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 100 ml Dimethylformamid wird mit 97,75 g (300 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 1 h bei 90°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 66,93 g (300 mmol) 2-Bromisobuttersäure-*tert*-butylester in 100 ml Dimethylformamid zugetropft und das Gemisch über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abdestillieren des Dimethylformamids im Vakuum wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, 2x mit Wasser, 2x mit 15 1 N Natronlauge und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 16,6 g (31 %) des *tert*-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropionates gewonnen.

1 H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.63 (s, 6H); 6.90 (d, 2H); 7.78 (d, 2H); 9.88 (s, 1H).

20

Beispiel I-5

tert-Butyl-3-(4-{{(2-furylmethyl)amino}methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat



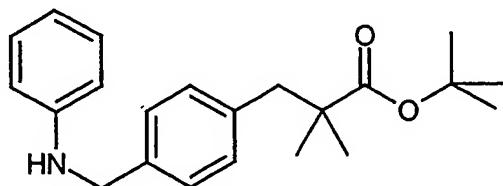
25

Eine Lösung von 1,00 g (3,81 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-3) und 0,37 g (3,81 mmol) Furfurylamin in 10 ml Dichlorethan wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt, mit 1,21 g (5,72 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und dann 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und 10 ml Ethylacetat zugegeben, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird 2x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die chromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan → Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1) 720 mg (55 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionates.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.62 (breites s, 1H); 2.70 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.80 (s, 2H); 6.18 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.35 (d, 1H).

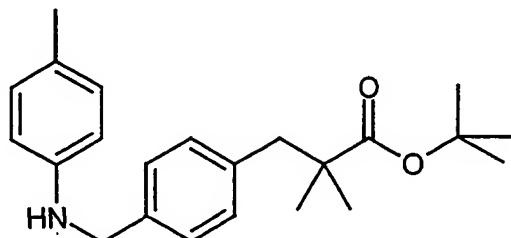
15 **Beispiel I-6**

tert-Butyl-3-[4-(anilinomethyl)phenyl]-2,2-dimethylpropionat



20 Analog zur Vorschrift des Beispiels I-5 werden 200 mg (0,762 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-3), 71 mg (0,762 mmol) Anilin und 210 mg (0,991 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid in 2 ml Dichlorethan zu 223 mg (86 %) des *tert*-Butyl-3-[4-(anilinomethyl)phenyl]-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.81 (s, 2H); 3.98 (breites s, 1H); 4.29 (s, 2H); 6.64 (d, 2H); 6.71 (t, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.25 (d, 2H).

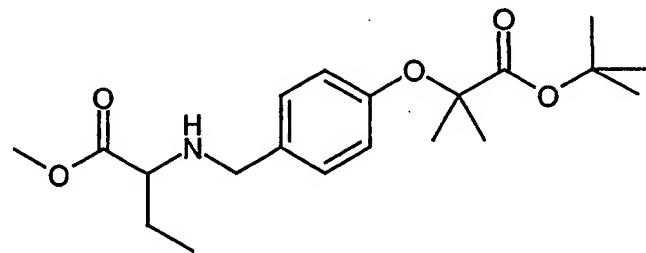
Beispiel I-7*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-(4-{{(4-methylphenyl)amino}methyl}phenyl)propionat

5

Analog zur Vorschrift des Beispiels I-5 werden 200 mg (0,762 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-3), 82 mg (0,762 mmol) Toluidin und 210 mg (0,991 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid in 2 ml Dichlorethan zu 206 mg (76 %) des *tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-(4-{{(4-methylphenyl)amino}methyl}-phenyl)propionats umgesetzt.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.23 (s, 3H); 2.81 (s, 2H); 3.87 (breites s, 1H); 4.27 (s, 2H); 6.57 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.25 (d, 2H).

15

Beispiel I-8Methyl-2-{{[4-(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}butyrat

20

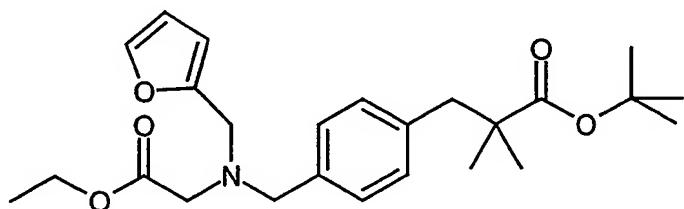
Analog zur Vorschrift des Beispiels I-5 werden 1,20 g (4,54 mmol) *tert*-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropionat (Beispiel I-4) und 0,70 g (4,54 mmol) DL-2-Aminobuttersäuremethylester mit 0,92 g (9,08 mmol) Triethylamin und 1,44 g (6,81 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid bei Raumtemperatur in 10 ml Dichlorethan

umgesetzt. Nach weiterer Zugabe von 0,9 g (4,25 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 0,35 g (2,27 mmol) DL-2-Aminobuttersäuremethylester und Erhitzen auf 40°C für 3 h werden 1,47 g (89 %) des Methyl-2-{[4-(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}butyrate gewonnen.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 0.84 (t, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.47 (s, 6H); 1.57 (dt, 2H); 2.29 (breites s, 1H); 3.08 (t, 1H); 3.47 (d, 1H); 3.62 (s, 3H); 3.65 (d, 1H); 6.73 (d, 2H); 7.18 (d, 2H).

Beispiel I-9

10 *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionat



15 Eine Lösung von 600 mg (1,75 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-5), 323 mg (0,87 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 265 mg (2,62 mmol) Triethylamin in 10 ml THF wird mit 438 mg (2,62 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch im Vakuum eingeengt, mit Wasser und Ethylacetat aufgenommen, die wässrige Phase 2x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die chromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan \rightarrow Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) 702 mg (94 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionates.

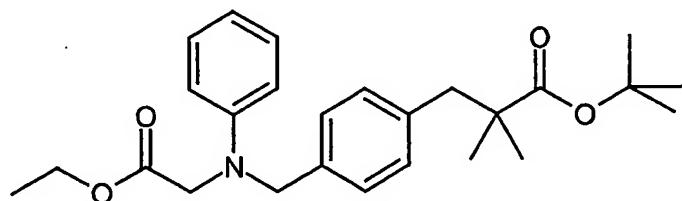
20

25

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.27 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.80 (s, 2H); 3.31 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 4.17 (q, 2H); 6.20 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.38 (d, 1H).

Beispiel I-10

tert-Butyl-3-(4-{[N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-N-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat



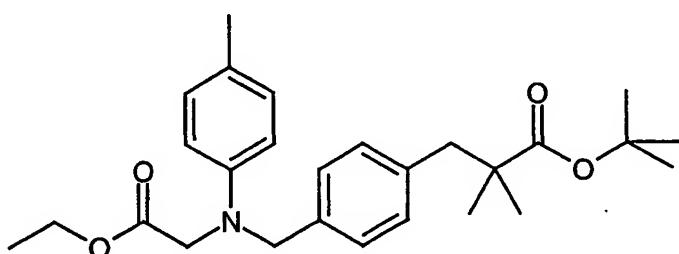
5

Analog zur Vorschrift des Beispiels I-9 werden aus 198 mg (0,583 mmol) *tert*-Butyl-3-[4-(anilinomethyl)phenyl]-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-6), 108 mg (0,292 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid, zweimaliger Gabe von je 89 mg (0,875 mmol) Triethylamin und dreimaliger Gabe von je 146 mg (0,875 mmol) Bromessigsäureethylester in 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Dimethylformamid 191 mg (77 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-phenyl)amino}methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates gewonnen.

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.70 (s, 2H); 4.05 (s, 2H); 4.20 (q, 2H); 4.62 (s, 2H); 6.69 (d, 2H); 6.73 (t, 1H); 7.07 – 7.25 (m, 6H).

Beispiel I-11

20 *tert*-Butyl-3-(4-{{[N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-N-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionat

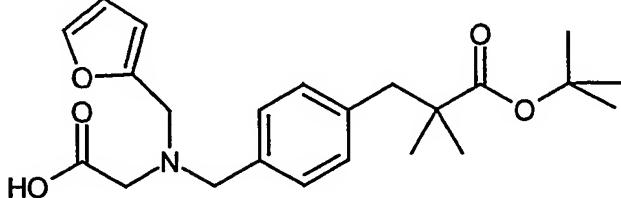


Analog zur Vorschrift des Beispiels I-9 werden aus 181 mg (0,512 mmol) *tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-(4-{[(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)propionat (Beispiel I-7), 95 mg (0,256 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid, zweimaliger Gabe von je 78 mg (0,768 mmol) Triethylamin und dreimaliger Gabe von je 128 mg (0,768 mmol) 5 Bromessigsäureethylester in 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Dimethylformamid 176 mg (78 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{[N-(2-ethoxy-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)-amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates gewonnen.
10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.11 (s, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.22 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.19 (q, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.60 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.17 (d, 2H).

Beispiel I-12

N-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycin

15

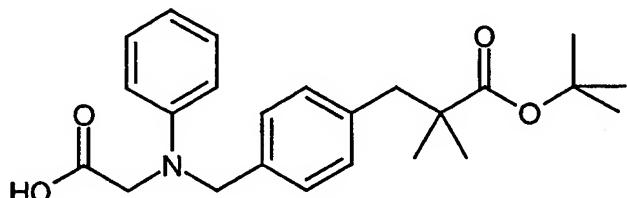


Eine Lösung von 785 mg (1,83 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-9) in 15 ml Ethanol wird mit 5,5 ml (5,5 mmol) 1 N Natronlauge versetzt und 1 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch im Vakuum eingeengt, mit wenig Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 728 mg (99 %) des 20 *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycins.
25

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.06 (s, 6H); 1.37 (s, 9H); 2.74 (s, 2H); 3.24 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 6.32 (m, 1H); 6.41 (m, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 7.63 (d, 1H); 12.20 (breites s, 1H).

Beispiel I-13*N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycin

5



Analog zur Vorschrift des Beispiels I-12 werden aus 175 mg (0,411 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-phenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethyl-

10 propionat (Beispiel I-10) und 1,23 ml (1,23 mmol) 1 N Natronlauge in 3 ml Ethanol

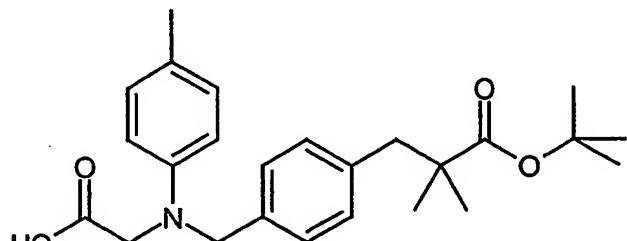
162 mg (99 %) des *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycins gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 1.36 (s, 9H); 2.73 (s, 2H); 4.12 (s, 2H); 4.56 (s, 2H); 6.56 (d, 2H); 6.61 (t, 1H); 7.07 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 12.53 (breites s, 1H).

15

Beispiel I-14*N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycin

20



Analog zur Vorschrift des Beispiels I-12 werden aus 153 mg (0,348 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-ethoxy-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-

2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-11) und 1,23 ml (1,23 mmol) 1 N Natronlauge in

- 40 -

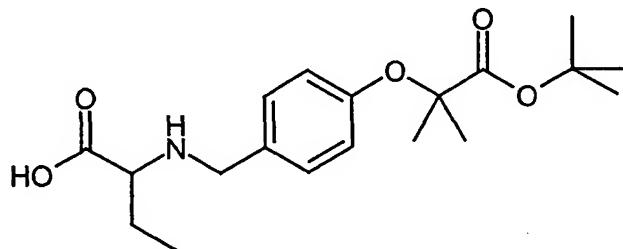
3 ml Ethanol 141 mg (99 %) des *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycins gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 1.36 (s, 9H); 2.14 (s, 3H); 2.72 (s, 2H); 4.08 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 6.48 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.08 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 5 12.48 (breites s, 1H).

Beispiel I-15

2-{{[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}buttersäure

10

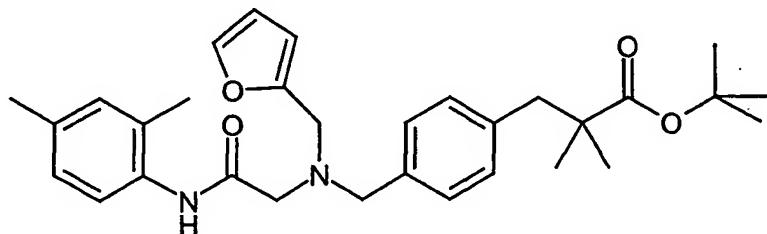


Analog zur Vorschrift des Beispiels I-12 werden aus 750 mg (2,05 mmol) Methyl-2-{{[4-(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}butyrat (Beispiel I-8) und 6,20 ml (6,20 mmol) 1 N Natronlauge in 6 ml Ethanol 640 mg (89 %) der 2-{{[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}buttersäure gewonnen.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.91 (t, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.51 (s, 6H); 1.84 (m, 2H); 3.25 (breites s, 1H); 3.57 (t, 1H); 3.99 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.38 (d, 2H).

Ausführungsbeispiele 1**Beispiel 1-1**

5 *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]-methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionat



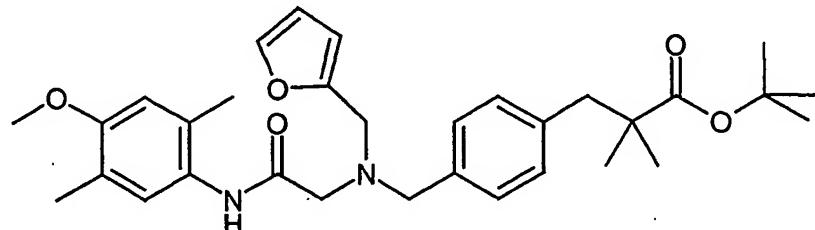
10 Zu einer Lösung von 200 mg (0,498 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycin (Beispiel I-12) und 91 mg (0,747 mmol) 2,4-Dimethylanilin in 8 ml Dimethylformamid werden bei 0°C 88 mg (0,648 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)-propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 151 mg (1,494 mmol) *N*-Methylmorpholin und 3 mg (0,025 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und die Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch 9 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 2x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 3:1) ergibt 228 mg (91 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]-methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionates.

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H); 1.40 (s, 9H); 2.26 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 3.29 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.23 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 9.12 (breites s, 1H).

Beispiel 1-2

tert-Butyl-3-(4-{{[(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

5



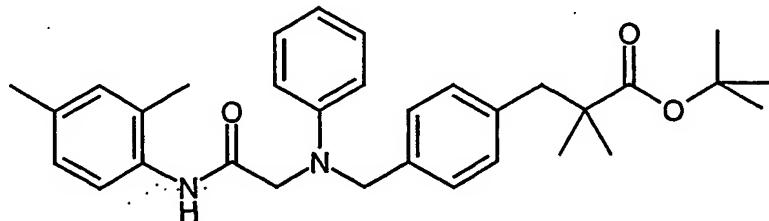
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 200 mg (0,498 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycin (Beispiel I-12), 113 mg (0,747 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 88 mg (0,648 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 151 mg (1,494 mmol) *N*-Methylmorpholin und 3 mg (0,025 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 8 ml Dimethylformamid zu 241 mg (90 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)-(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.05 (s, 6H); 1.35 (s, 9H); 2.08 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.75 (s, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 6.35 (d, 1H); 6.41 (dd, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 9.02 (breites s, 1H).

20

Beispiel 1-3

tert-Butyl-3-(4-{{[N-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

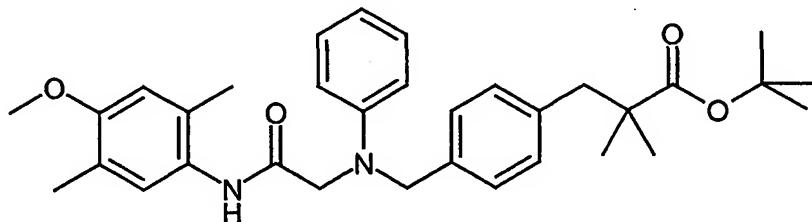


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 65 mg (0,164 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycin (Beispiel I-13), 30 mg (0,245 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 29 mg (0,213 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 5 41 mg (0,213 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 50 mg (0,491 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,2 mg (0,002 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 65 mg (79 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (s, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.90 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.79 (s, 2H); 4.09 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.80 – 6.95 (m, 4H); 6.98 (d, 1H); 7.12 (s, 4H); 7.27 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 8.11 breites s, 1H).

Beispiel 1-4

15 *tert*-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat



20 Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 65 mg (0,164 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycin (Beispiel I-13), 37 mg (0,245 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 29 mg (0,213 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 41 mg (0,213 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 50 mg (0,491 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,2 mg (0,002 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 78 mg (90 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

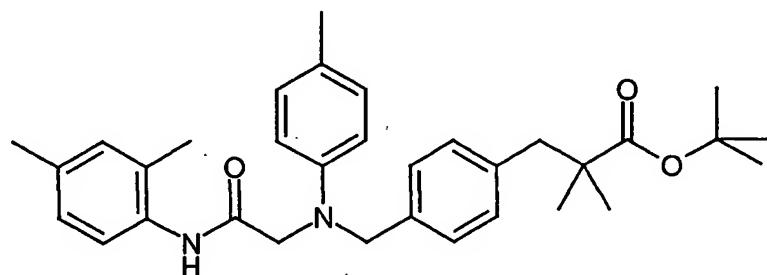
25

- 44 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.96 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.09 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.83 (dd, 1H); 6.89 (d, 2H); 7.13 (s, 4H); 7.24 (d, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.94 (breites s, 1H).

5 **Beispiel 1-5**

tert-Butyl-3-(4-{{[N-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)-amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat



10

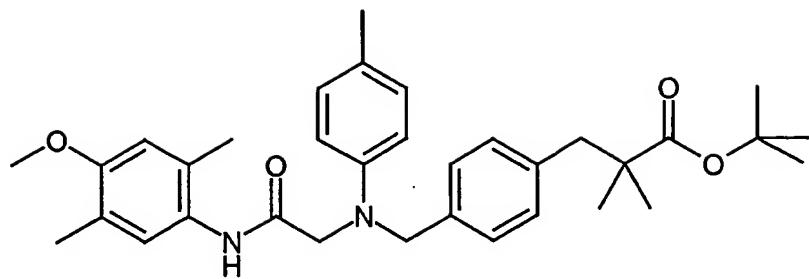
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 50 mg (0,121 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycin (Beispiel I-14), 22 mg (0,182 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 21 mg (0,158 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 37 mg (0,364 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,1 mg (0,001 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 40 mg (64 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[N-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.92 (s, 3H); 2.27 (s, 6H); 2.79 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.13 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 8.18 (breites s, 1H).

20 **Beispiel 1-6**

tert-Butyl-3-(4-{{[N-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

- 45 -



5 Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 50 mg (0,121 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycin (Beispiel I-14),
 10 28 mg (0,182 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 21 mg (0,158 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propyl-carbodiimid-Hydrochlorid, 37 mg (0,364 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,1 mg (0,001 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 58 mg (88 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

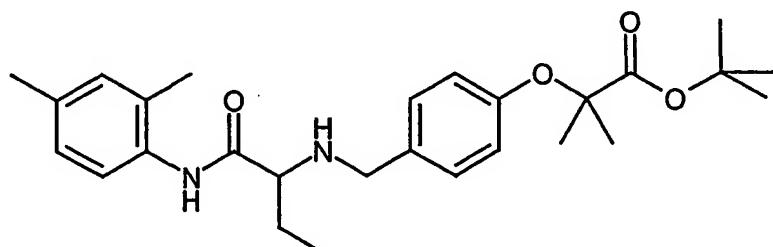
15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.96 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.79 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.60 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.80 (d, 2H); 7.07 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.13 (d, 2H); 7.37 (s, 1H); 8.01 (breites s, 1H).

15

Beispiel 1-7

tert-Butyl-2-(4-{{[(1-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)-amino]methyl}-phenoxy)-2-methylpropionat

20

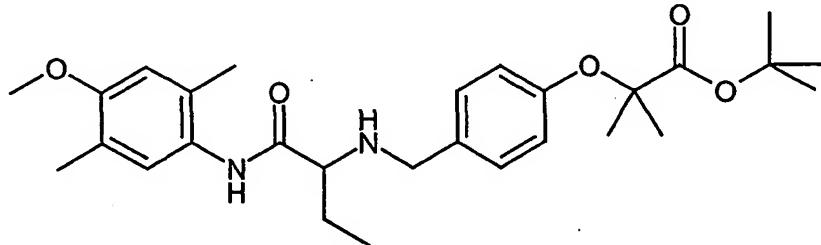


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 320 mg (0,90 mmol) 2-{[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}buttersäure (Beispiel I-15), 160 mg (1,36 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 160 mg (1,18 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 230 mg (1,18 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 5 270 mg (2,71 mmol) *N*-Methylmorpholin und 1 mg (0,01 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin in 5 ml Dimethylformamid zu 190 mg (46 %) des *tert*-Butyl-2-{[(1-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl]amino}methyl]phenoxy)-2-methylpropionates umgesetzt.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.56 (s, 6H); 1.74 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.82 (d, 1H); 6.83 (d, 2H); 6.98 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.93 (d, 1H); 9.32 (breites s, 1H).

Beispiel 1-8

15 *tert*-Butyl-2-(4-{{[(1-{{[(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl]amino}methyl]phenoxy)-2-methylpropionat



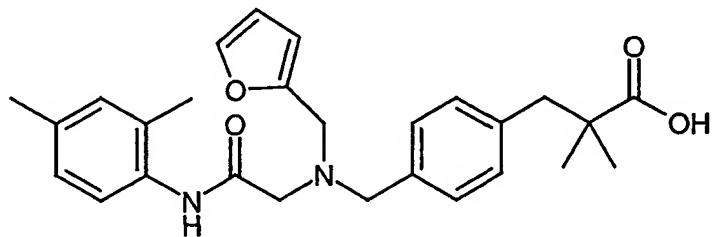
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 320 mg (0,90 mmol) 2-{[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}buttersäure (Beispiel I-15), 210 mg (1,36 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 160 mg (1,18 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 230 mg (1,18 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 270 mg (2,71 mmol) *N*-Methylmorpholin und 1 mg (0,01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 5 ml Dimethylformamid zu 130 mg (30 %) des *tert*-Butyl-2-{{[(1-{{[(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl]amino}methyl]phenoxy)-2-methylpropionates umgesetzt.

- 47 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H); 1.44 (s, 9H); 1.56 (s, 6H); 1.74 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.71 (d, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.82 (d, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 9.13 (breites s, 1H).

5 **Beispiel 1-9**

3-(4-{{[(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure



10

Eine Lösung von 192 mg (0,380 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

(Beispiel 1-1) in 1 ml Dichlormethan wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingeengt, mit Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase wird 2x mit Wasser, 1x mit 20%iger Natriumacetat-Lsg., 1x mit Wasser und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan -> Dichlormethan/Methanol 20:1) ergibt 150 mg (88 %) der 3-(4-{{[(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}-phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure.

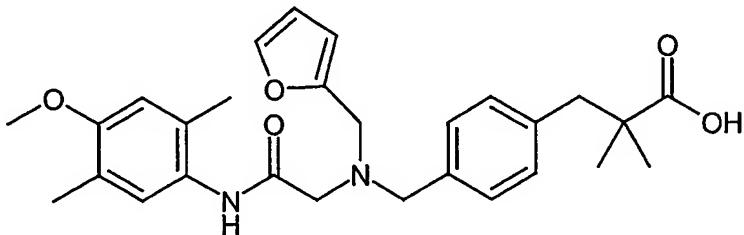
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (s, 6H); 2.26 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.87 (s, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.26 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 9.12 (breites s, 1H).

25

Beispiel 1-10

3-(4-{{[(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

5

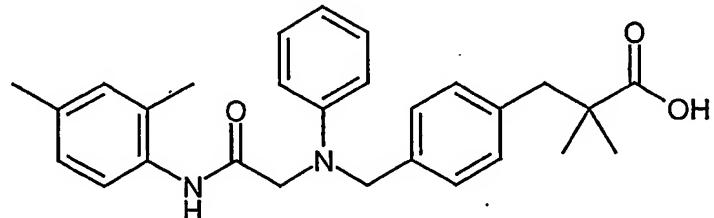


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 170 mg (0,318 mmol) *tert*-Butyl-3-10 (4-{{[(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-2) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 1 ml Dichlormethan zu 133 mg (87 %) der 3-(4-{{[(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 2.07 (s, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.76 (s, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 6.39 (d, 2H); 6.87 (s, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 9.02 (breites s, 1H); 12.18 (breites s, 1H).

Beispiel 1-11

20 3-(4-{{[N-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)-N-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

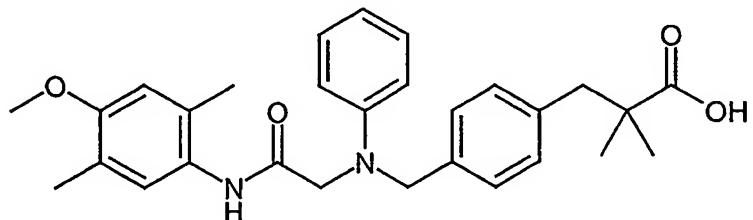


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 48 mg (0,096 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
{[*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-
dimethylpropionat (Beispiel 1-3) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml Dichlormethan
zu 36 mg (85 %) der 3-(4-{[*N*-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenyl-
amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (s, 6H); 1.90 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.87 (s, 2H); 4.08 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.80 – 6.95 (m, 4H); 6.98 (d, 1H); 7.14 (s, 4H); 7.27 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 8.08 (breites s, 1H).

10 Beispiel 1-12

3-(4-{{[N-(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-phenylamino]-methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure



15

Analog zur Vorschrift des Beispiel 1-9 werden 61 mg (0,115 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
{[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}-
phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-4) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml
Dichlormethan zu 46 mg (85 %) der 3-(4-{[*N*-(2-(4-Methoxy-2,5-Dimethylphenyl))-
amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umge-
setzt.

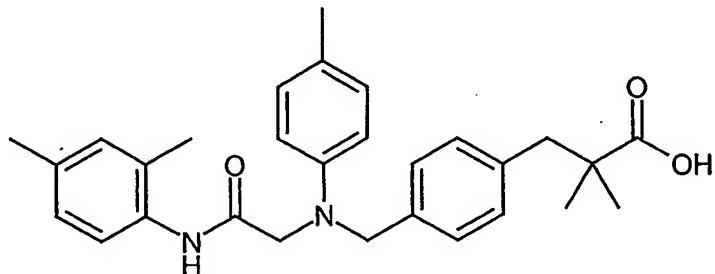
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (s, 6H); 1.94 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.86 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.08 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.56 (s, 1H); 6.83 (dd, 1H); 6.88 (d, 2H); 7.13 (s, 4H); 7.24 (d, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.93 (breites s, 1H).

- 50 -

Beispiel 1-13

3-(4-{[N-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino]-methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

5



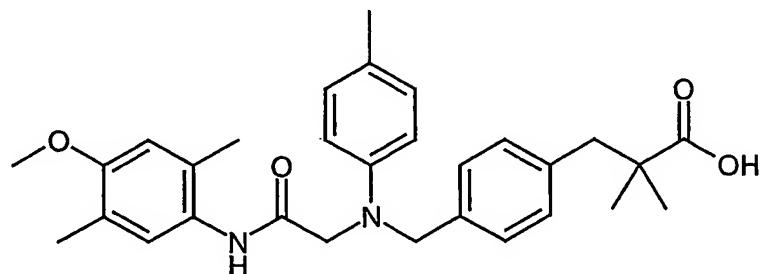
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 23 mg (0,049 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
 10 {[N-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino]methyl}-phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-5) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml Di-
 chlormethan zu 20 mg (91 %) der 3-(4-{[N-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)-ethyl-N-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umge-
 setzt.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (s, 6H); 1.92 (s, 3H); 2.25 (s, 6H); 2.86 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.60 (s, 2H); 6.79 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.06 (d, 2H);
 7.13 (s, 2H); 7.17 (d, 2H); 7.68 (d, 1H); 8.19 (breites s, 1H).

Beispiel 1-14

3-(4-{[N-(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methyl-phenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

20



Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 40 mg (0,073 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
 {[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)-
 amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-6) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml Dichlormethan zu 33 mg (93 %) der 3-(4- {[*N*-(2-(4-Methoxy-2,5-
 5 Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-
 dimethylpropionsäure umgesetzt.

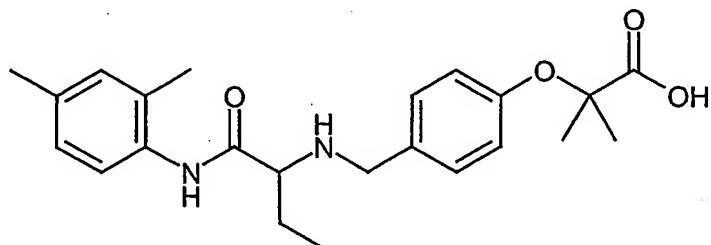
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 6H); 1.96 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.26 (s,
 3H); 2.86 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.80 (dd, 2H);
 7.07 (d, 2H); 7.14 (s, 4H); 7.36 (s, 1H); 8.02 (breites s, 1H).

10

Beispiel 1-15

2-(4- {[[(1- {[[(2,4-Dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy)-
 2-methylpropionsäure

15



20

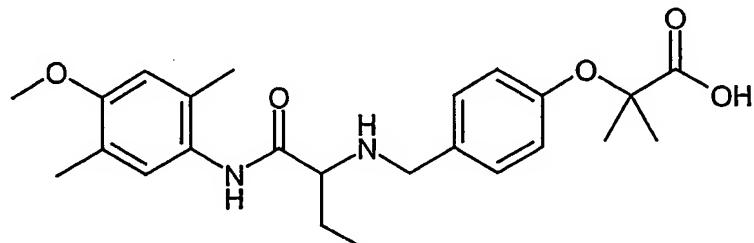
Analog vor Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 170 mg (0,374 mmol) *tert*-Butyl-2-
 (4- {[[(1- {[[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy)-2-
 methylpropionat (Beispiel 1-7) mit 0,72 ml (9,35 mmol) Trifluoressigsäure in 3 ml
 Dichlormethan zu 113 mg (72 %) der 2-(4- {[[(1- {[[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-
 carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy)-2-methylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (t, 3H); 1.53 (d, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.10 (s,
 3H); 2.23 (s, 3H); 3.67 (breites s, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 6.61 (d, 2H); 6.82
 (d, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.11 (s, 1H); 9.53 (breites s, 1H).

25

Beispiel 1-16

2-(4-{{[(1-{{[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]-methyl}phenoxy)-2-methylpropionsäure



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 115 mg (0,237 mmol) *tert*-Butyl-2-(4-{{[(1-{{[(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]-methyl}phenoxy)-2-methylpropionat (Beispiel 1-8) mit 0,46 ml (5,93 mmol) Trifluoressigsäure in 3 ml Dichlormethan zu 100 mg (93 %) der 2-(4-{{[(1-{{[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy)-2-methylpropionsäure umgesetzt.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H); 1.55 (d, 6H); 1.97 (m, 2H); 2.10 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 3.78 (m, 1H); 4.08 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 6.50 (s, 1H); 6.64 (d, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 9.38 (breites s, 1H).

15

Ausgangsverbindungen II**20 Beispiel II-1**

2-[(4-Bromphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

25 4-Bromthiophenol (100 g) und *t*-Butyl-2-bromisobutyrat (118 g) werden in 1 l Ethanol gelöst und mit 29 g KOH versetzt. Man röhrt 2 h bei Rückfluss, kühlt ab und filtriert von KBr ab. Das Filtrat wird eingeeengt und aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhält 93,6 g farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.48 (s, 15H); 7.38 (m, 4H).

Beispiel II-2**2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester**

5 1,0 g 2-[(4-Bromphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden in 20 ml THF gelöst und mit 189 ml (3,02 mmol, 1 eq) n-Butyllithium-Lsg. in Hexan versetzt. Direkt danach wird mit 0,46 ml Dimethylformamid versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h nachgerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml 1 N HCl abgebrochen, eingeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Man schüttelt mit ges. NaHCO₃-Lsg. sowie mit NaCl-Lsg. aus und trocknet (MgSO₄). Die chromatographische Reinigung (Dichlormethan) ergibt 550 mg hellgelbes Öl.
10 LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 4.86 min ([M+H]⁺ = 281).

15 Beispiel II-3**2-[[4-[[[2-Furanylmethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester**

20 550 mg 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 381 mg Furfurylamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 1 ml Eisessig versetzt. Man röhrt 15 min bei Raumtemperatur, kocht kurz auf und versetzt dann bei 0°C portionsweise mit 493 mg Natriumcyanoborhydrid. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min röhren. Dann wird mit Na₂CO₃-Lsg. basisch gestellt und 2x mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird gewaschen (ges. NaCl-Lsg.) und getrocknet (MgSO₄). Einengen und chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Ethylacetat 10+1) ergibt 430 mg eines farblosen Öls.
25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.42 (s, 15H); 3.79 (s, 2H); 3.80 (s, 2H); 6.15 (m, 1H); 6.28 (m, 1H); 7.25-7.45 (m, 5H).

Beispiel II-4

2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5 5,4 g 2-[[4-[(2-Furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden in 270 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,27 g Triethylamin sowie 3,74 g Bromessigsäureethylester und 14,85 g Tetra-n-butylammoniumiodid versetzt. Man röhrt 48 h bei 90°C, kühlt ab und versetzt mit Wasser und Ethylacetat. Die org. Phase wird abgetrennt und zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen ($MgSO_4$), einengen und chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5+1) liefert 6,4 g eines farblosen Öls.

10 15 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): 1.28 (t, 3 H, $J=8.7$ Hz); 1.40 (s, 9H); 1.42 (s, 6H); 3.32 (s, 2H); 3.78 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 4.15 (q, $J=8.7$ Hz); 6.17 (m, 1H); 6.30 (m, 1H); 7.25-7.45 (m, 5H).

15

Beispiel II-5

Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester

20 192 mg 2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden in 5 ml Ethanol vorgelegt und mit 0,4 ml 1 N NaOH versetzt. Man röhrt 1 h bei 80°C. Nach DC-Kontrolle (CH_2Cl_2 /Methanol=10+1) wird abgekühlt, eingeengt und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Man säuert mit 1 N HCl an und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. 25 Die vereinigten org. Phasen werden 2x mit Wasser und 2x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Man engt ein, zieht auf Kieselgel und reinigt über Flash-Chromatographie in CH_2Cl_2 -> CH_2Cl_2 /Methanol 50+1 -> 25+1. Man erhält 132 mg eines sich am Hochvakuum verfestigenden farblosen Öls.

25 30 1H -NMR ($DMSO$, 200 MHz): 1.32 (s, 9H); 1.39 (s, 6H); 3.18 (s, 2H); 3.22 (s, 2H); 3.23 (s, 2H); 6.27 (m, 1H); 6.40 (m, 1H); 7.34 (d, 2H, $J=9.0$ Hz); 7.50 (d, 2H, $J=9.0$ Hz); 7.59 (m, 1H); 12.38 (breites s, 1H).

Beispiel II-6

2-[[4-[2-[(2-Furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5

4,0 g 2-[[4-(2-Aminoethyl)phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester [(P.J. Brown et al., *J. Med. Chem.* 42, 3785-88 (1999)] werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 2,6 g Furfural versetzt. Man gibt 9,3 ml Eisessig hinzu und kocht kurz auf (10 min). Dann wird auf 0°C gekühlt und 4,25 g Natriumcyano-borhydrid portionsweise hinzugegeben. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit 1 N HCl wird bis zur sauren Reaktion versetzt und 30 min gerührt. Man engt etwas ein und stellt mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch. Dann wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte gewaschen (ges. NaCl-Lsg.) und getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol 15+1) liefert 10 2,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

15

R_f(Dichlormethan/Methanol 10+1) = 0,57.

Beispiel II-7

2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

20

2,4 g 2-[[4-[2-[(2-Furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 1,5 g Bromessigsäureethylester, 0,97 g Triethylamin, 7,08 g Tetra-*n*-butylammoniumiodid in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Man versetzt mit Ethylacetat und Wasser und schüttelt mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. aus. Einengen und Chromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 10+1) liefert 1,38 g der Titelverbindung.

25

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.18 (t, 3H, J=7.8 Hz); 1.37 (s, 15H); 2.77 (m 4H); 3.32 (s, 2H); 3.81 (s, 2H); 4.06 (q, 2H, J=7.8 Hz); 6.21 (m, 1H); 6.34 (m, 1H); 7.16 (d, 2H, J=9.6 Hz); 7.32 (d, 2H, J=9.6 Hz); 7.58 (m, 1H).

30

Beispiel II-8

2-[[4-[2-[(Carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5 1,0 g 2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 6,5 ml 1 N NaOH in 10 ml Ethanol versetzt. Man röhrt 1 h bei 80°C, engt ein, löst in Wasser und säuert mit 1 N HCl an. Dreifache Extraktion mit Ethylacetat und Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 5+1) liefert 744 mg als farbloses Öl.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz): 1.36 (s, 15H); 2.75 (m, 4H); 3.20 (s, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.18 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 7.12 (d, 2H, $J=9.5$ Hz); 7.32 (d, 2H, $J=9.5$ Hz); 7.56 (m, 1H).

Beispiel II-9

15 2-[[4-[(2-Methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

7,9 g 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 4,23 g Methoxyethylamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 19 ml Essigsäure versetzt. Man röhrt 15 min bei RT, kocht kurz auf und versetzt dann bei 0°C portionsweise mit 8,9 g Natriumcyanoborhydrid. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min röhren. Dann wird mit Natriumcarbonat-Lösung basisch gestellt und 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Einengen und chromatographische Reinigung ergibt 5,6 g (58%) eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.45 (m, 3H, $\text{CH}_2 + \text{NH}$), 3.37 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.25-7.52 (m, 4H).

Beispiel II-10

2-[[4-[[[2-(5-Methylfuranmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5 8,0 g 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 6,3 g 5-Methyl-2-furanmethanamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 16 ml Essigsäure versetzt. Man röhrt 15 min bei RT, kocht kurz auf und versetzt dann bei 10 0°C portionsweise mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min röhren. Dann wird mit Natriumcarbonat-Lösung basisch gestellt und 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Einengen und chromatographische Reinigung ergibt 4,8 g (45%) eines farblosen Öls, das zur Zersetzung neigt und bei -25°C gelagert wird.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 15H), 1.72 (s, 1H, NH), 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.28 (dd, 2 H, $J=11\text{Hz}$), 7.45 (m, 2H, $J=11\text{Hz}$).

Beispiel II-11

2-Brom-N-(2,4-dimethylphenyl)-acetamid

20 117 g Triethylamin und 140 g 2,4-Dimethylanilin werden in 2 l Methylenechlorid gelöst und mit einer Lösung aus 233 g alpha-Bromacetylchlorid in 400 ml Methylenchlorid bei maximal 15°C in 30 min unter Eiskühlung versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit wird der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand in 3 l Methylenechlorid gelöst, mit dem Filtrat vereinigt und zweimal mit 2 l Wasser sowie 2 l ges. Kochsalzlösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, saugt ab, engt ein, und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Man erhält 193 g der Titelverbindung.

Beispiel II-12

30 2-Brom-N-(2,4-dichlorphenyl)-acetamid

Beispiel II-10

2-[[4-[(2-(5-Methylfuranmethyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5 8,0 g 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 6,3 g 5-Methyl-2-furanmethanamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 16 ml Essigsäure versetzt. Man röhrt 15 min bei RT, kocht kurz auf und versetzt dann bei 0°C portionsweise mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min röhren. Dann wird mit Natriumcarbonat-Lösung basisch gestellt und 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Einengen und chromatographische Reinigung ergibt 4,8 g (45%) eines farblosen Öls, das zur Zersetzung neigt und bei -25°C gelagert wird.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 15H), 1.72 (s, 1H, NH), 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.28 (dd, 2 H, $J=11\text{Hz}$), 7.45 (m, 2H, $J=11\text{Hz}$).

Beispiel II-11

2-Brom-N-(2,4-dimethylphenyl)-acetamid

20 117 g Triethylamin und 140 g 2,4-Dimethylanilin werden in 2 l Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung aus 233 g alpha-Bromacetylchlorid in 400 ml Methylenchlorid bei maximal 15°C in 30 min unter Eiskühlung versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit wird der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand in 3 l Methylenchlorid gelöst, mit dem Filtrat vereinigt und zweimal mit 2 l Wasser sowie 2 l ges. Kochsalzlösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, saugt ab, engt ein, und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Man erhält 193 g der Titelverbindung.

25

Beispiel II-12

30 2-Brom-N-(2,4-dichlorphenyl)-acetamid

Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel II-11 hergestellt aus 4,2 g 2,4-Dichloranilin und 5,76 g Bromacetylchlorid sowie 2,89 g Triethylamin in Methylenchlorid. Es wurden 5,9 g (80,4 %) der Titelverbindung erhalten.

R_f (Dichlormethan): 0,38

5 MS (EI pos.): $M^+ = 283$.

Ausführungsbeispiele 2

10 **Beispiel 2-1**

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert-butylester

Methode a):

15 250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 89 mg Hydroxybenztriazol, 249 ml Triethylamin, 82 mg 2,4-Dimethylanilin und 131 mg N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 25+1). Man erhält 200 mg eines zähen Öls.

20 LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_f = 4.87$ min ($[M+H]^+ = 523$).

25

Methode b):

1,5 g 2-[[4-[(2-Furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester (Beispiel II-3) und 1,1 g 2-Brom-N-(2,4-dimethylphenyl)-acetamid (Beispiel II-9) werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0,4 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Man erwärmt über Nacht auf 90°C, engt ein und reinigt

chromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 10:1 und 5:1). Man erhält 2,1 g der Titelverbindung.

Beispiel 2-2

5 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg Hydroxybenztriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2,4,6-Trimethylanilin und 130 mg 10 N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 25+1). Man erhält 210 mg eines zähen Öls.

15 LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 5.32$ min ($[M+H]^+ = 537$).

Beispiel 2-3

20 2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]-ethyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg Hydroxybenztriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin und 130 mg N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und 25 in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 25+1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls.

- 60 -

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4.90$ min ($[M+H]^+ = 552$).

Beispiel 2-4

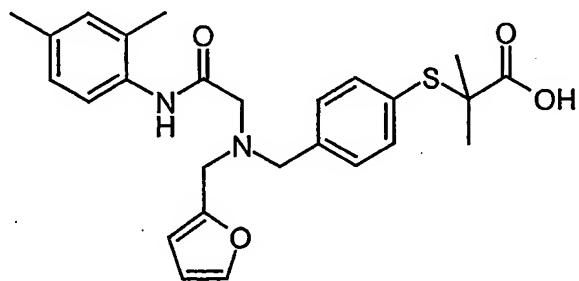
5 2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]-ethyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg Hydroxybenztriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2-Methyl-4-methoxyanilin und 10 130 mg N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 25+1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls.

15 LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4.69$ min ($[M+H]^+ = 538$).

Beispiel 2-5

20 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



25 90 mg 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 4 h Röhren bei

- 60 -

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4.90$ min ($[M+H]^+ = 552$).

Beispiel 2-4

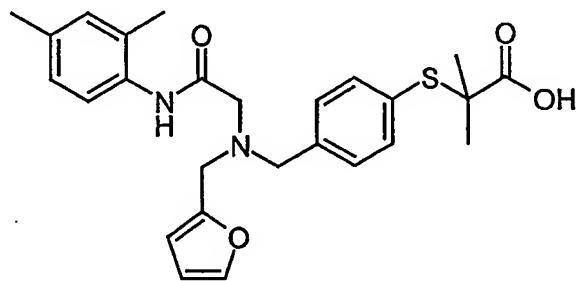
5 2-[[4-[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]-ethyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg Hydroxybenztriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2-Methyl-4-methoxyanilin und 130 mg N¹-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 25+1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls.

10 15 LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4.69$ min ($[M+H]^+ = 538$).

Beispiel 2-5

20 2-[[4-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



25 90 mg 2-[[4-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 4 h Röhren bei

Raumtemperatur wird eingeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 100+1) gereinigt. Man erhält 80 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

R_f (Dichlormethan/Methanol 10+1) = 0.3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.34 (s, 6H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 3.24 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 6.38-6.40 (m, 2H, 2x Furanyl-H), 6.93-6.95 (d, 2H, Ar-H), 7.0 (s, 1H, Ar-H), 7.38-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.60-7.61 (m, 1H, Furanyl-H), 9.14 (s, 1H, NH).

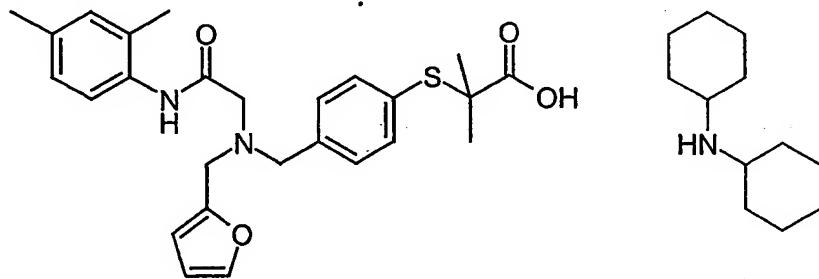
MS (ESI pos.): m/z = 467 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z = 489 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 3.76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 467).

Beispiel 2-5a

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure Dicyclohexylammoniumsalz

15



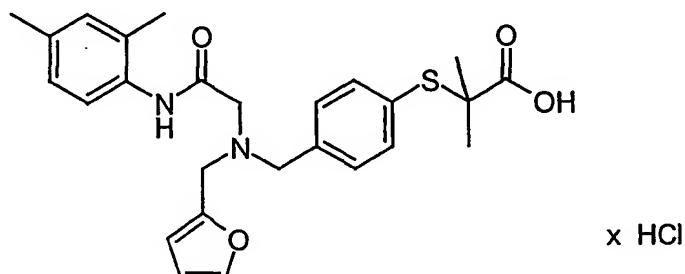
500 mg 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure (Beispiel 2-5) werden in 500 mg Acetonitril gelöst und 194 mg Dicyclohexylamin zugesetzt. Man gibt Wasser hinzu, destilliert Teile des Acetonitrils bis zur Eintrübung ab und lyophilisiert. Man erhält 445 mg eines Pulvers.

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 3.76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 467).

25

Beispiel 2-5b

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure Hydrochlorid



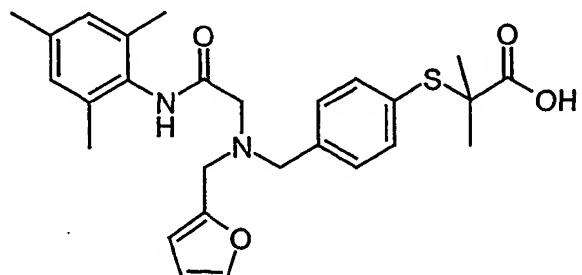
5

1,20 g 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure (Beispiel 2-5) werden in 100 ml Ethylacetat heiß gelöst und bis zur Eintrübung mit 1N HCl/Diethylether versetzt. Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit trockenem Ether gewaschen. Man erhält 1 g der Titelverbindung.

Fp.: 158° C (aus Ethanol/Diethylether).

Beispiel 2-6

15 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



20 210 mg 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 4 h Rühren bei

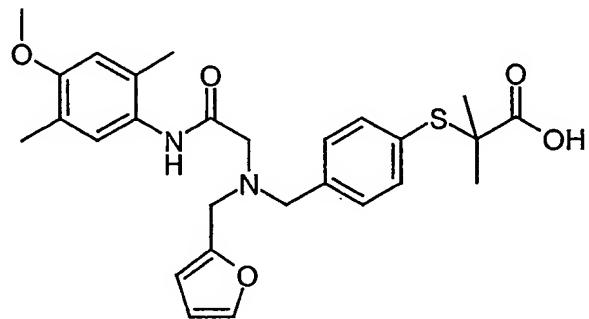
Raumtemperatur wird eingeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 50+1) gereinigt. Man erhält 187 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz): 1.42 (s, 6H); 2.04 (s, 6H); 2.23 (s, 3H); 3.58 (breites s, 2H); 4.05 (s, 2H); 4.12 (s, 2H); 6.55 (m, 2H); 6.87 (s, 2H); 7.48 (d, 2H, $J= 9.0$ Hz); 7.51 (d, 2H, $J= 9.0$ Hz); 7.72 (m, 1H); 9.40 (breites s, 1H).

Beispiel 2-7

2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

10

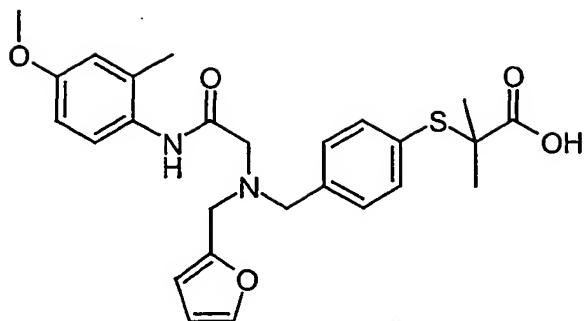


15 190 mg 2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird eingeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 50+1) gereinigt. Man erhält 166 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz): 1.39 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 2.11 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.00 (breites s, 4H); 6.48 (m, 1H); 6.51 (m, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.48 (m, 4H); 7.72 (m, 1H); 9.35, (breites s, 1H); 12.65 (breites s, 1H).

Beispiel 2-8

25 2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



200 mg 2-[[4-[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanyl-methyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird eingeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 50+1) gereinigt. Man erhält 174 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

10 ¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.38 (s, 6H); 2.12 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 3.80 (breites s, 2H); 4.00 (breites s, 2H); 6.45 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.48 (m, 4H); 7.71 (m, 1H); 9.37 (breites s, 1H); 12.65 (breites s, 1H).

Beispiel 2-9

15 2-[[4-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanyl-methyl)amino]-ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure tert.-butylester

104 mg 2-[[4-[[2-[(Carboxymethyl)(2-furanyl-methyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 36 mg Hydroxybenztriazol, 0,1 ml Triethylamin, 29 mg 2,4-Dimethylamin und 53 mg N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 5+1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls.

25 LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 5.3$ min ($[M+H]^+ = 537$).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.38 (s, 9H); 1.40 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.82 (m, 4H); 3.32 (s, 2H); 3.78 (s, 2H); 6.22 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.05 (d, 2H, J=10.0 Hz); 7.35 (d, 2H, J=10.0 Hz), darunter: (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.95 (breites s, 1H); 12.60 (breites s, 1H).

5

Beispiel 2-10

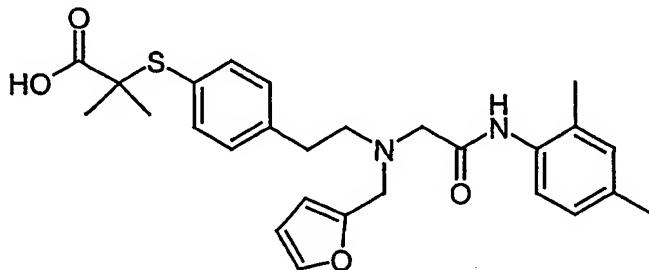
2-[[4-[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl- propansäure tert.-butylester

10 98 mg 2-[[4-[2-[(Carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 33 mg Hydroxybenztriazol, 0,09 ml Triethylamin, 34 mg 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin und 49 mg N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man röhrt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 5+1). Man erhält 48 mg eines zähen Öls.
 15 DC: R_f = 0.65 (Dichlormethan/Ethylacetat =10+1).

20

Beispiel 2-11

2-[[4-[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



25

38 mg 2-[[4-[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl- propansäure tert.-butylester werden in 5 ml

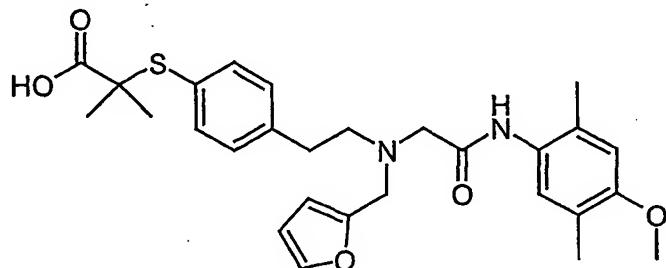
Dichlormethan gelöst und mit 0,27 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 24 h bei Raumtemperatur, zieht mit Toluol ab und chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 10+1) den Rückstand. Man erhält 33 mg farbloses Öl.

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.38$ min ($[M+H]^+ = 481$).

Beispiel 2-12

2-[[4-[2-[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

10



30 mg 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,20 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 24 h bei Raumtemperatur, zieht mit Toluol ab und chromatographiert den Rückstand (Dichlormethan/Methanol 10+1). Man erhält 27 mg an der Luft dunkelndes Öl.

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.78$ min ($[M+H]^+ = 511$).

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz): 1.35 (s, 9H); 2.05 (s, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.82 (m, 4H); 3.25 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.82 (s, 2H); 6.33 (m, 2H); 6.72 (m, 1H); 7.15 (d, 2H, $J=9.8$ Hz); 7.24 (d, 2H, $J=9.8$ Hz), darunter: (m, 1H); 7.62 (m, 1H); 8.88 (breites s, 1H); 12.55 (breites s, 1H).

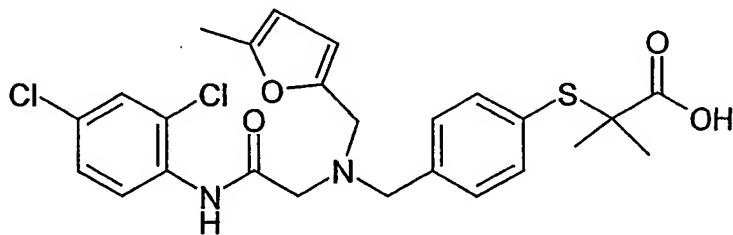
25 In analoger Weise wurden die folgenden Beispielverbindungen hergestellt:

- 67 -

Beispiel 2-13

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

5



Ausbeute: 343 mg (68%).

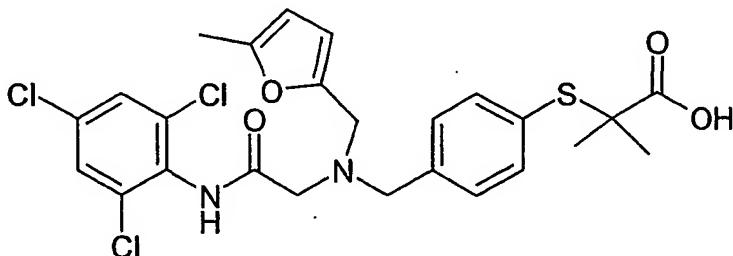
¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 6H, 2xCH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 3.38 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 4.30 (s, br, 1H, COOH), 5.85 (m, 1H, Furanyl-H), 6.16 (m, 1H, Furanyl-H), 7.18-7.49 (m, 6H, Ar-H), 8.30 (m, 1H, Ar-H), 9.68 (s, 1H, NH).

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 3.42 min ([M+H]⁺ = 521)

15

Beispiel 2-14

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4,6-trichlorophenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



20

Ausbeute: 90 mg (36%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 6H, 2xCH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 2H, CH₂), 4.25 (s, 2H, CH₂), 4.28 (s, 2H, CH₂), 5.95 (m, 1H, Furanyl-H), 6.49 (m, 1H, Furanyl-H), 7.35 (s, 2H, Ar-H), 7.38-7.51 (m, 4H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, NH).

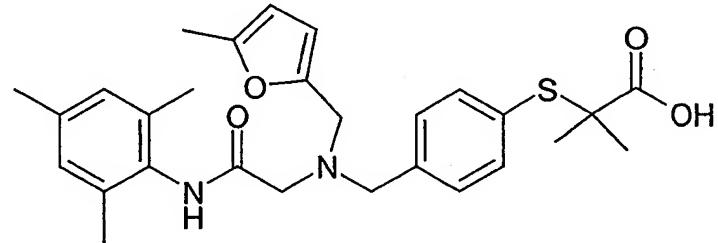
LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 3.05 min ([M+H]⁺ = 555)

5

Beispiel 2-15

10

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



Ausbeute: 46 mg (26%)

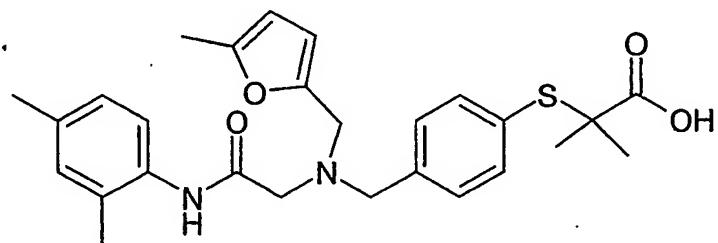
15

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 4,18 min ([M+H]⁺ = 494)

Beispiel 2-16

20

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-dimethylphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



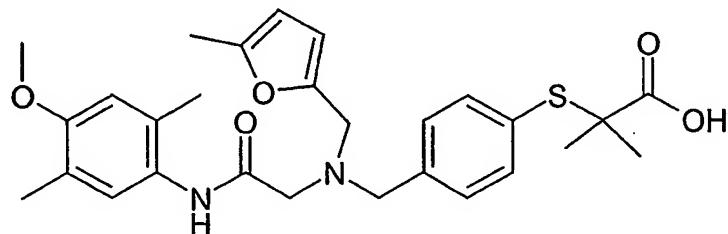
Ausbeute: 183 mg (41%)

- 69 -

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 2,80$ min ($[M+H]^+ = 481$)

Beispiel 2-17

5 2-Methyl-2-[[4-[[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,5-dimethyl-4-methoxy-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

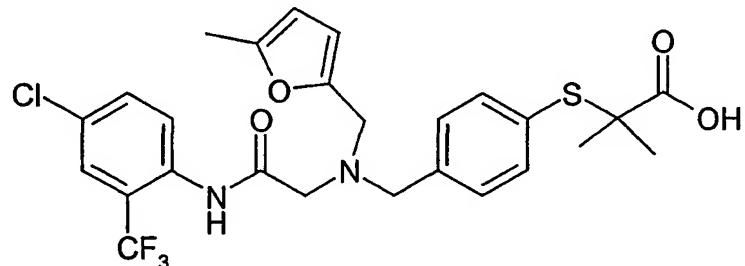


10 Ausbeute: 149 mg (67%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4,10$ min ($[M+H]^+ = 511$)

Beispiel 2-18

15 2-Methyl-2-[[4-[[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



20 Ausbeute: 63 mg (22%)

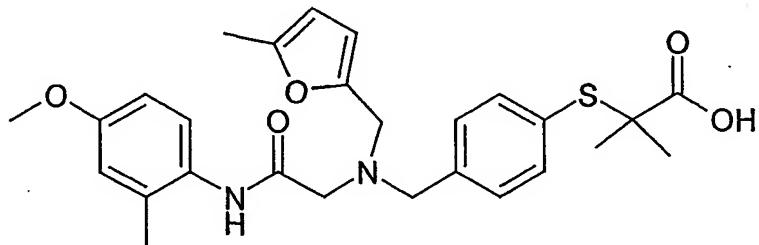
LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3,48$ min ($[M+H]^+ = 555$)

- 70 -

Beispiel 2-19

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(4-methoxy-2-methyl-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

5



Ausbeute: 24 mg (18%)

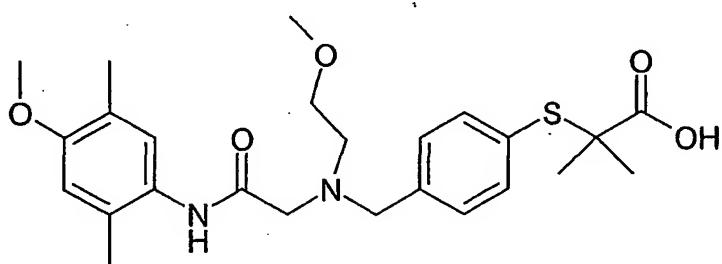
LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 2,59$ min ($[M+H]^+ = 497$)

10

Beispiel 2-20

2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

15



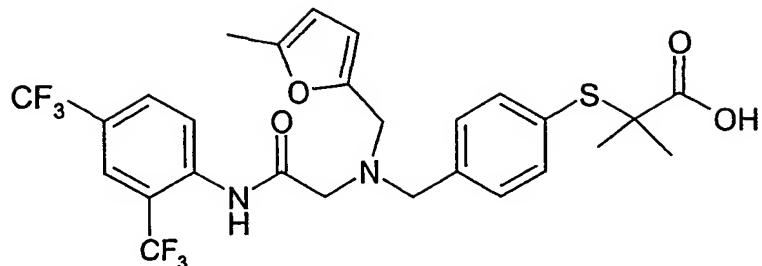
Ausbeute: 60 mg (60%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 2,15$ min ($[M+H]^+ = 475$).

20

Beispiel 2-21

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-bistrifluormethyl-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

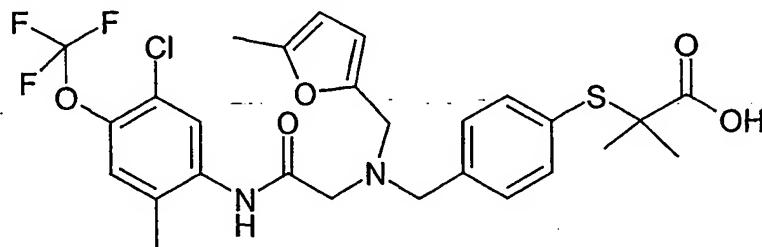


Ausbeute: 16 mg (20%)

5 LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.59$ min ($[M+H]^+ = 589$)

Beispiel 2-22

10 2-Methyl-2-[[4-[[[5-methyl-2-furanyl]methyl][2-oxo-2-[(2-methyl-4-trifluoromethoxy-5-chlorophenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]propansäure



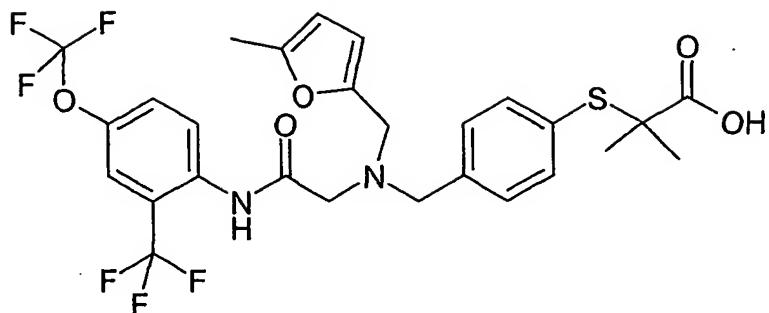
Ausbeute: 89 mg (81%)

15 LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.36$ min ($[M+H]^+ = 585$)

Beispiel 2-23

20 2-Methyl-2-[[4-[[[5-methyl-2-furanyl]methyl][2-oxo-2-[(2-trifluormethyl-4-trifluormethoxyphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]propansäure

- 72 -



Ausbeute: 22 mg (34%)

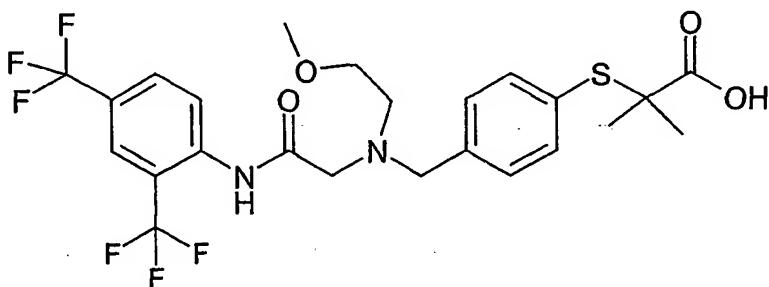
LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.52\text{min } ([M+H]^+ =$

5 605)

Beispiel 2-24

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

10



Ausbeute: 26 mg (20%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t \doteq 3.05 \text{ min } ([M+H]^+ =$

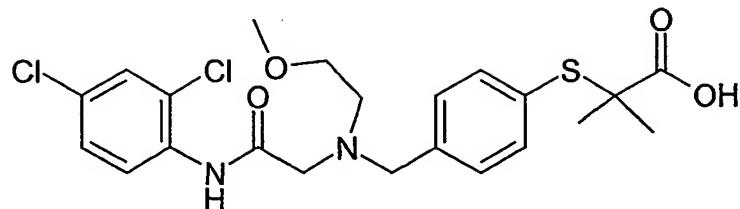
15 553).

Beispiel 2-25

2-[[4-[[[2-[[2,4-Dichlorophenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

20

- 73 -

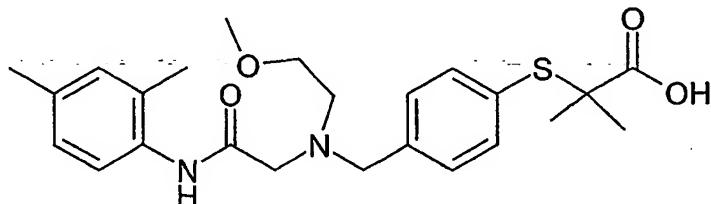


Ausbeute: 61 mg (27%).

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 6H, 2xCH₃), 2.82 (m, 2H, CH₂), 3.23 (s, 3H, OMe), 3.32 (s, 2H, CH₂), 3.50 (m, 2H, CH₂), 3.73 (s, 2H, CH₂), 5.28 (s, 1H, COOH), 7.15-7.48 (m, 6H, Ar-H), 8.35 (m, 1H, Ar-H), 9.90 (s, 1H, NH).
 LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 2,76 min ([M+H]⁺ = 485).

10 **Beispiel 2-26**

2-[[4-[[[2,4-Dimethylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



15

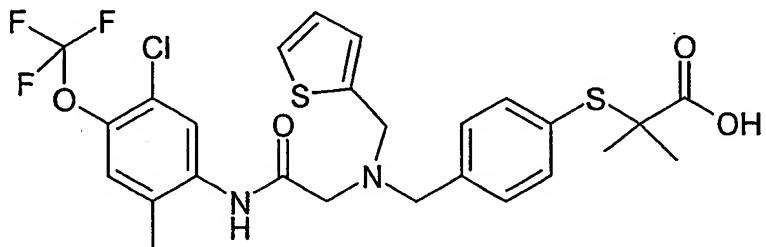
Ausbeute: 50 mg (75%)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 6H, 2xCH₃), 2.15 (s, 3H, Me), 2.28 (s, 3H, Me), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.40 (m, 2H, CH₂), 3.68 (m, 2H, CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 4.32 (s, 2H, CH₂), 5.40 (s, 1H, COOH), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.32-7.52 (m, 7H, Ar-H), 9.00 (s, 1H, NH).
 LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 2,22 min ([M+H]⁺ = 445).

- 74 -

Beispiel 2-27

2-Methyl-2-[[4-[[[(2-thiophenyl)methyl][2-oxo-2-[(2-methyl-4-trifluormethoxy-5-chlorophenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



5

Ausbeute: 200 mg (99%)

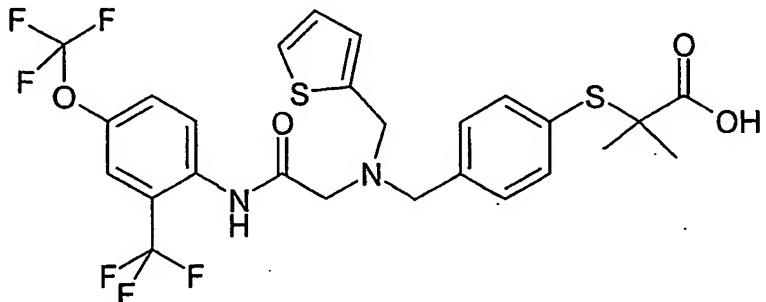
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 6H, 2xCH₃), 2.20 (s, 3H, Me), 3.61 (s, 2H, CH₂), 4.20 (s, 2H, CH₂), 4.48 (s, 2H, CH₂), 5.60 (s, 1H, COOH), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.02-7.17 (m, 3H, Ar-H und Thienyl-H), 7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar H), 8.88 (s, 1H, NH).

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 3,40 min ([M+H]⁺ = 587).

15

Beispiel 2-28

2-Methyl-2-[[4-[[[(2-thiophenyl)methyl][2-oxo-2-[(2-trifluormethyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



20

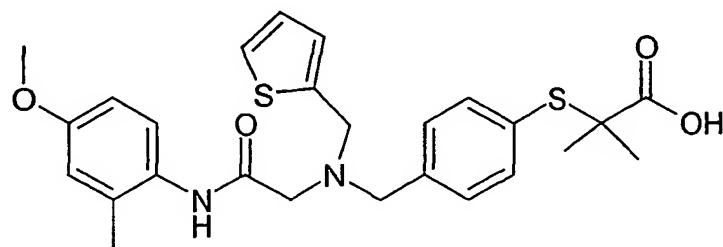
Ausbeute: 80 mg (98%)

- 75 -

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.56$ min ($[M+H]^+ = 606$).

Beispiel 2-29

5 2-Methyl-2-[[4-[[[(2-thiophenyl)methyl][2-oxo-2-[(2-methyl-4-methoxy-phenyl)-amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

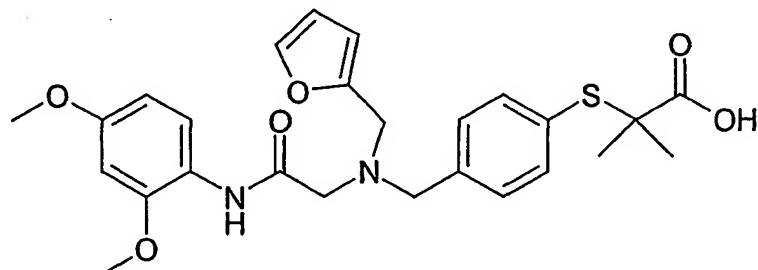


10 Ausbeute: 83 mg (83%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 2,74$ min ($[M+H]^+ = 498$).

Beispiel 2-30

15 2-Methyl-2-[[4-[[[(2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



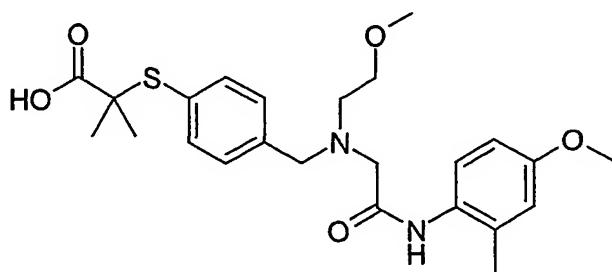
20 Ausbeute: 75 mg (60%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4,19$ min ($[M+H]^+ = 499$).

Beispiel 2-31

2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

5

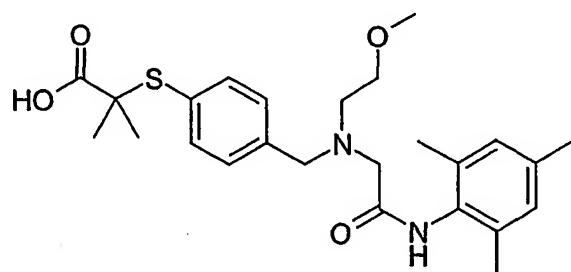


Ausbeute: 65 % d.Th.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,51$ (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 2H); 3,65-3,75 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 6,67-6,78 (m, 2H); 7,35-7,44 (m, 3H); 7,52 (d, 2H); 9,05 (s, 1H).

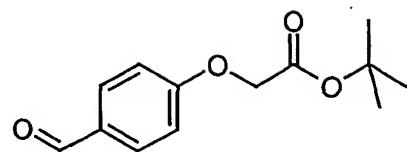
Beispiel 2-32

15 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



Ausbeute: 89 % d.Th.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,51$ (s, 6H); 2,12 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,38-3,54 (m, 2H); 3,65-3,77 (m, 2H); 3,85-3,94 (m, 2H); 4,30-4,45 (m, 2H); 6,87 (s, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 8,82 (br s, 1H).

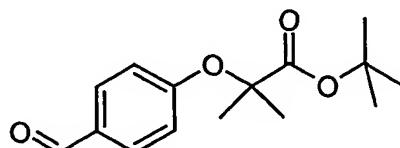
Ausgangsverbindungen III5 **Beispiel III-1***tert*-Butyl (4-formylphenoxy)acetat

10 Zu einer Lösung aus 27,50 g (225,18 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 200 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur 31,60 g (281,48 mmol) Kalium-*t*-butylat und 52,70 (270,22 mmol) Bromessigsäure-*t*-butylester gegeben und über Nacht bis zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 1 l Wasser wird mit Diethylether extrahiert, mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

15 Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1 -> 10:1 -> 5:1) ergibt nach Umkristallisation aus Pentan die Zielverbindung.

20 Ausbeute: 31 %

20 Schmelzpunkt: 58 - 60°C

Beispiel III-2*tert*-Butyl 2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropanoat

In 250 ml N,N-Dimethylformamid werden 24,42 g (200 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd gelöst und mit 27,64 g (200 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Bei 100°C werden 53,55 g (240 mmol) α -Bromisobuttersäure-t-butylester zugetropft. Es wird eine Stunde nachgerührt, weitere 200 mmol Kaliumcarbonat und 240 mmol α -Brom-
5 iso-buttersäure-t-butylester zugegeben und nach 4 Stunden bei 100°C mit 1 l Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether, Waschen mit 1 N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung sowie Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1 -> 10:1 -> 5:1) gereinigt
10 und im Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung wird in Form farbloser Kristalle in einer Ausbeute von 42 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9 H), 1,62 (s, 6 H), 6,91 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 9,88 (s 1H).

MS (ESI): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

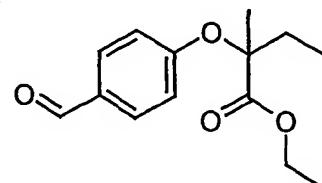
15

Analog der Vorschrift von Beispiel III-2 werden erhalten:

Beispiel III-3

Ethyl 2-(4-formylphenoxy)-2-methylbutanoat

20

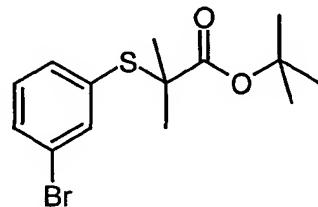


Ausbeute: 11,71 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3 H), 1,22 (t, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 1,90 – 2,20 (m, 2 H), 4,24 (q, 2 H), 6,90 (d, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 9,85 (s, 1 H).

MS (ESI): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 79 -

Beispiel III-4*tert*-Butyl 2-[(3-bromophenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoat

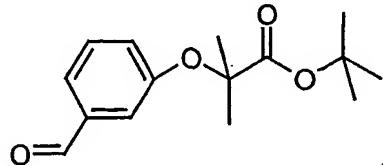
5

Ausbeute: 87 %

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9 H), 1,45 (s, 6 H), 7,14 – 7,28 (m, 1 H), 7,39 – 7,53 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H).

MS (DCI/NH₃): 348 [M+NH₄⁺].

10

Beispiel III-5*tert*-Butyl 2-(3-formylphenoxy)-2-methylpropanoat

15

Ausbeute: 35 %

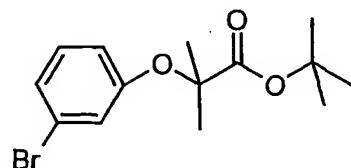
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9 H), 1,61 (s, 6 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,31 – 7,35 (m, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,45 – 5,52 (m, 1 H).

MS (DCI/NH₃): 282 [M+NH₄⁺].

20

Beispiel III-6*tert*-Butyl 2-(3-bromophenoxy)-2-methylpropanoat

- 80 -



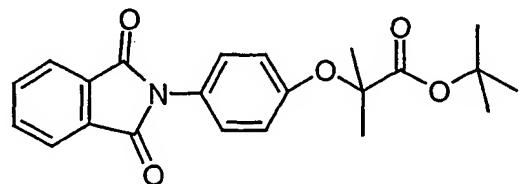
Ausbeute: 21 %

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 1,56 (s, 6 H), 6,74 – 6,83 (m, 1 H),
 7,00 – 7,04 (m, 1 H), 7,06 – 7,11 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃): 332 [M+NH₄⁺].

Beispiel III-7

10 *tert*-Butyl 2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy]-2-methylpropanoat

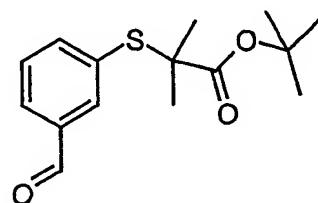


Ausbeute: 24 %

15 Schmelzpunkt: 142 – 143 °C

Beispiel III-8

tert-Butyl 2-[(3-formylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoat



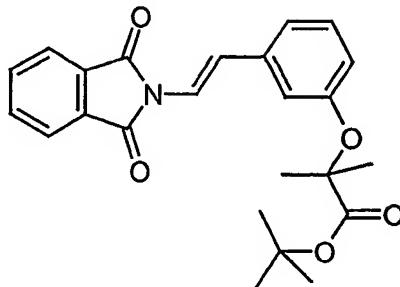
20

Bei -78°C werden 30,00 g (90,56 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-4 in Tetrahydrofuran gelöst und mit 36,2 ml einer 2,5 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend werden 13,94 ml (181,12 mmol) N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach 30 min wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt. Es werden 30 ml 1 N Salzsäure zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Essigsäureethylester extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) wird die Zielverbindung mittels NP-HPLC (Cyclohexan/Essigsäureethylester) gereinigt und in einer Ausbeute von 10% erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9 H), 1,46 (s, 6 H), 7,50 (t, 1 H), 7,77 – 7,80 (m, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,98 – 8,05 (m, 1 H), 10,00 (s, 1 H).
 MS (DCI/NH₃): 298 [M+NH₄⁺].

15 **Beispiel III-9**

tert-Butyl 2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethenyl]phenoxy}-2-methyl-propanoat



20

In einem Autoklaven werden bei 130°C 14,93 g (47,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-6, 10,25 g (59,21 mmol) Vinylphthalimid, 0,39 g (1,27 mmol) Tris-*o*-tolylphosphin, 0,07 g (0,32 mmol) und 21,78 g (215,23 mmol) Triethylamin erhitzt. Nach Zugabe von Wasser/Methanol wird der Niederschlag abgesaugt und aus Cyclohexan/Essigsäureethylester kristallisiert.

25

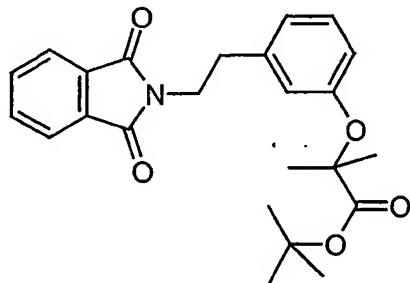
Ausbeute: 66%.

- 82 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9 H), 1,50 (s, 6 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,21-7,34 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 7,80 – 8,00 (m, 4 H).
MS (DCI/NH₃): 425 [M+NH₄⁺].

5 **Beispiel III-10**

tert-Butyl 2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]phenoxy}-2-methyl-propanoat



10

In 200 ml Tetrahydrofuran werden 15,00 g (36,81 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-9 gelöst und über Nacht in einer Wasserstoff-Atmosphäre unter Normaldruck in Gegenwart einer Suspension aus 2,00 g (2,16 mmol) Wilkinson-Katalysator in 40 ml Ethanol gerührt. Zweifache Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 10:1 → Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 5:1 und Cyclohexan → Cyclohexan/Dichlormethan → Dichlormethan) ergibt die Zielverbindung in einer Ausbeute von 64%.

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9 H), 1,52 (s, 6 H), 2,85 – 3,00 (m, 2 H), 3,82-3,95 (m, 2 H), 6,65 – 6,80 (m, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,62 – 7,76 (m, 2 H), 7,77 – 7,89 (m, 2 H).

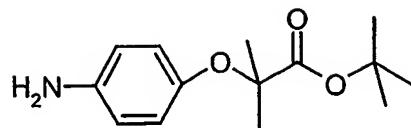
20 MS (ESI): 432 [M+Na⁺], 841 [2M+Na⁺].

Beispiel III-11

tert-Butyl 2-(4-aminophenoxy)-2-methylpropanoat

25

- 83 -



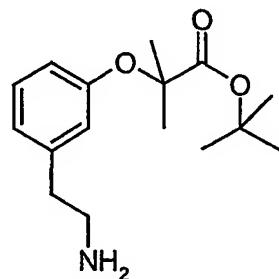
In 25 ml Ethanol werden 18,88 g (49,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-7 gelöst und mit 12,04 ml (247,49 mmol) Hydrazinhydrat 2 h bis zum Sieden erhitzt und anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat eingeengt und anschließend mit 1 l Diethylether verdünnt. Diese Lösung wird mit 1 N Natriumhydroxid- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird die Zielverbindung in einer Ausbeute von 87% erhalten.

Schmelzpunkt: 87 - 88°C.

Analog der Vorschrift des Beispiels III-11 wird erhalten:

15 **Beispiel III-12**

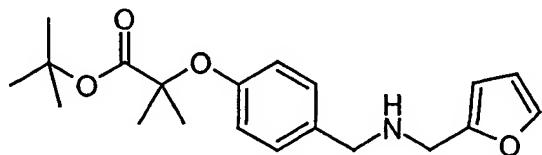
tert-Butyl 2-[3-(2-aminoethyl)phenoxy]-2-methylpropanoat



20 Ausbeute: 70%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,31 (breites s, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,56 (s, 6 H), 2,69 (t, 2 H), 2,94 (t, 2 H), 6,64 – 6,75 (m, 2 H), 6,81 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H).

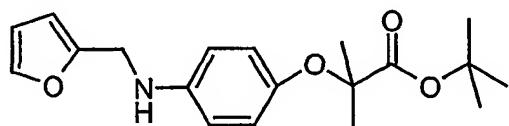
MS (EI): 279 [M⁺].

Beispiel III-13*tert*-Butyl 2-(4-{{(2-furylmethyl)amino}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoat

5

In 350 ml 1,2-Dichlorethan werden 20,00 g (75,67 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-2 und 7,35 g (75,67 mmol) 2-Furfurylamin mit 24,06 g (113,50 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigsäureethylester versetzt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 -> 2:1) gereinigt. Die Zielverbindung wird in einer Ausbeute von 72% erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,61 (breites s, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,55 (s, 6 H), 3,71 (s, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 6,17 (d, 1 H), 6,26-6,36 (m, 1 H), 6,70 – 6,88 (m, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 7,32-7,40 (m, 1 H).
 15 MS (ESI): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel III-14*tert*-Butyl 2-{{4-[(2-furylmethyl)amino]phenoxy}-2-methylpropanoat

20 In 80 ml 1,2-Dichlorethan werden 4,79 g (19,06 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-11 und 1,83 g (19,06 mmol) Furfural gelöst und in Gegenwart von 6,06 g (28,59 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essig-

säureethylester versetzt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 -> 2:1) und mittels NP-HPLC (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Die Zielverbindung wird in einer Ausbeute von 79% erhalten.

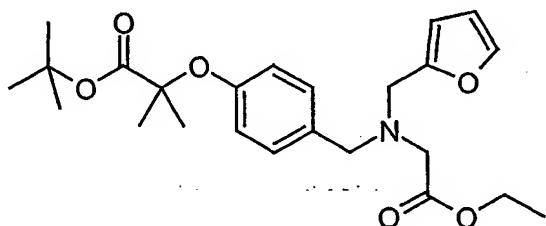
⁵ ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 9 H), 1,48 (s, 6 H), 3,80 (breites s, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 6,21 (d, 1 H), 6,25-6,35 (m, 1 H), 6,50-6,61 (m, 2 H), 6,72-6,85 (m, 2 H), 7,30 – 7,39 (m, 1 H).

¹⁰ MS (DCI/NH₃): 332 [M+H⁺], 349[M+NH₄⁺].

Beispiel III-15

tert.-Butyl 2-[4-[[[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat

15



20

In 200 ml Tetrahydrofuran werden 18,14 g (52,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-13, 11 ml Triethylamin und 1,10 g (2,97 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid vorgelegt, mit 8,77 ml (78,75 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur sowie 2 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 4:1 -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 -> 5:1) gereinigt. Die Ausbeute an Zielverbindung ist quantitativ.

25

- 86 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (t, 3 H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6 H), 3,30 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 6,19 (d, 1H), 6,28-6,34 (m, 1 H), 6,77 – 6,85 (m, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,35-7,41 (m, 1 H).

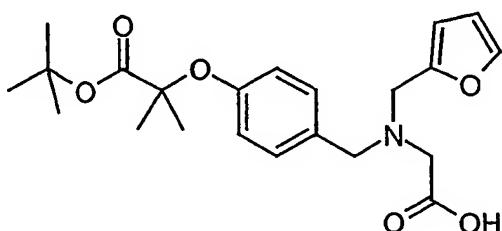
MS (ESI): 432 [M+H]⁺.

5

Beispiel III-16

tert.-Butyl 2-[4-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat

10



In 785 ml Ethanol werden 22,01g (51,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-15 in Gegenwart von 6,12 g (153,00 mmol) Natriumhydroxid 1 Stunde bei 80°C geführt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Zugabe von Wasser wird mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Anschließend wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Reduktion der Menge an Lösungsmittel wird das Produkt abgesaugt und getrocknet, wobei die Zielverbindung in einer Ausbeute von 74% erhalten wird.

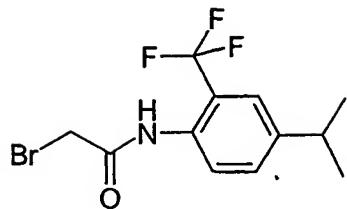
15 Schmelzpunkt: 152 - 155°C

20

Beispiel III-17

2-Brom-N-[4-isopropyl-2-(trifluormethyl)phenyl]acetamid

- 87 -

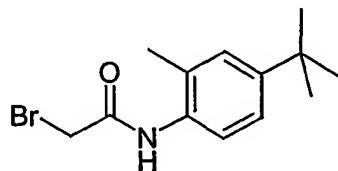


50 g (246,06 mmol) 4-Isopropyl-2-(trifluoromethyl)anilin werden zusammen mit 27,39 g (270,66 mmol) Triethylamin in 1000 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°-5°C tropft man 54,63 g (270,66 mmol) Bromacetylchlorid, gelöst in 200 ml Dichlormethan, zu. Der Ansatz wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend extrahiert man die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, 1N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. Das Produkt wird aus Cyclohexan/n-Pentan umkristallisiert, abgesaugt und bei 40°C 20 Stunden im Vakuum getrocknet. Man erhält 32,45 g (41 % d.Th.) der Titelverbindung.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 2,95 (sept., 1H); 4,05 (s, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,50 (br s, 1H).

15

Beispiel III-18

2-Brom-N-(4-tert.-butyl-2-methylphenyl)acetamid



20

5,5 g (33,69 mmol) 4-tert.-Butyl-2-methylanilin werden zusammen mit 3,75 g (37,06 mmol) Triethylamin in 150 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°-5°C tropft man 7,48 g (37,06 mmol) Bromacetylchlorid, gelöst in 90 ml Dichlormethan, zu, wobei ein hellbrauner Niederschlag entsteht. Über Nacht wird der Ansatz bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 150 ml Essigsäure-

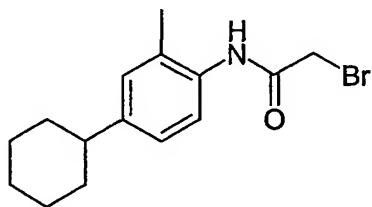
25

ethylester und extrahiert nacheinander mit Wasser, 1N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. Das Produkt wird aus Essigsäureethylester und n-Pantan umkristallisiert, abgesaugt und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 6,53 g (68 % d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,3 (s, 9H); 2,3 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 7,20-7,23 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,05 (br s, 1H).

10 **Beispiel III-19**

2-Brom-N-(4-cyclohexyl-2-methylphenyl)acetamid

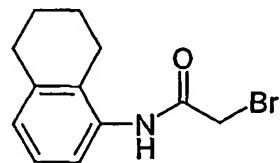


15 Ausbeute: 41,0 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,50 (m, 5H); 1,65-1,95 (m, 5H); 2,28 (s, 3H); 2,35-2,55 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 7,00-7,13 (m, 2H); 7,69 (d, 1H); 8,05 (br s, 1H).

20 **Beispiel III-20**

2-Brom-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)acetamid



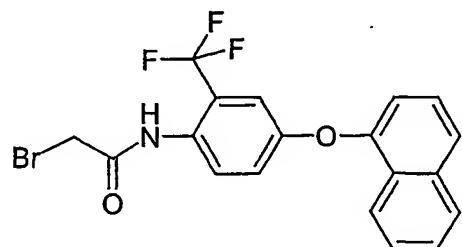
Ausbeute: 95,6 % d.Th.

- 89 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,70-1,90 (m, 4H); 2,55-2,70 (m, 2H); 2,75-2,85 (m, 2H); 4,08 (s, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,14 (t, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,09 (br s, 1H).

Beispiel III-21

5 2-Brom-N-[4-(1-naphthyoxy)-2-(trifluormethyl)phenyl]acetamid



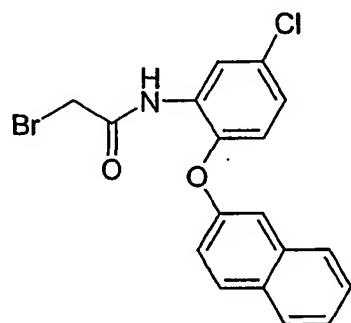
Ausbeute: 80,5% d.Th.

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,08 (s, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,30-7,62 (m, 4H); 7,70 (d, 1H); 7,85-8,17 (m, 3H); 8,47 (br s, 1H).

Beispiel III-22

2-Brom-N-[5-chlor-2-(2-naphthyoxy)phenyl]acetamid

15



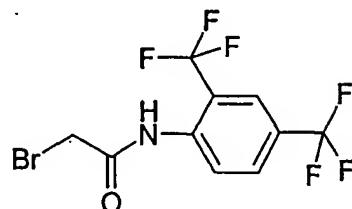
Ausbeute: 77,9 % d.Th.

1 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,99 (s, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,21-7,36 (m, 2H); 7,38-7,57 (m, 2H); 7,68-7,79 (m, 1H); 7,80-7,95 (m, 2H); 8,51 (d, 1H); 8,85 (br s, 1H).

- 90 -

Beispiel III-23

N-[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]-2-bromacetamid



5

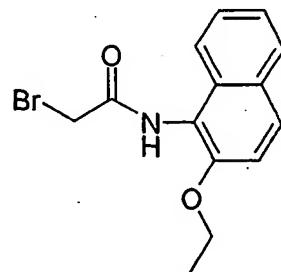
Ausbeute: 28 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,10 (s, 2H); 7,80-7,91 (m, 2H); 8,50 (d, 1H); 8,80 (br s, 1H).

10

Beispiel III-24

2-Brom-N-(2-ethoxy-1-naphthyl)acetamid



15

Ausbeute: 24 % d.Th.

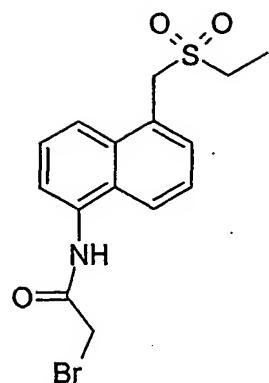
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, 3H); 4,10-4,30 (m, 4H); 7,26-7,30 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,70-7,87 (m, 3H); 8,07 (br s, 1H).

20

Beispiel III-25

2-Brom-N-{5-[(ethylsulfonyl)methyl]-1-naphthyl}acetamid

- 91 -



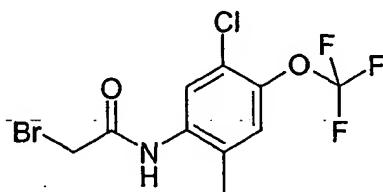
Ausbeute: 16 % d.Th.

1
5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,37$ (t, 3H); 1,54 (s, 1H); 2,91 (q, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 7,53-7,70 (m, 3H); 7,90-8,11 (m, 3H); 8,65 (br s, 1H).

Beispiel III-26

2-Brom-N-[5-chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]acetamid

10



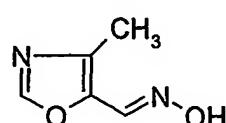
Ausbeute: 84,0 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,35$ (s, 3H); 4,08 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 8,05-8,20 (m, 2H).

Beispiel III-27

4-Methyl-1,3-oxazol-5-carbaldehydoxim

20



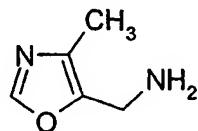
In 3 ml Wasser werden 0,50 g (4,50 mmol) 4-Methyl-1,3-oxazol-5-carbaldehyd [hergestellt aus dem entsprechendem Alkohol (Chem. Ber. 1961, 1248) durch Swern-Oxidation (Tetrahedron 34, 1651 (1978))] vorgelegt und mit 0,66 g (9,45 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 2 ml Wasser versetzt. Anschließend werden 0,68 g (4,95 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Nach 2 h wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,41 g (72,2 % d.Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2,21 (s, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 11,48 (s, 1H).

10

Beispiel III-28

(4-Methyl-1,3-oxazol-5-yl)methylamin



15

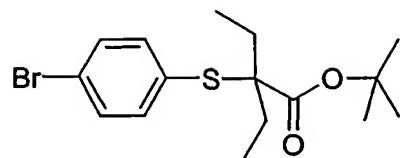
4,00 g (31,72 mmol) 4-Methyl-1,3-oxazol-5-carbaldehyd oxim werden in 70 ml Essigsäure vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man in kleinen Portionen 47,70 g (729,50 mmol) Zinkstaub zu. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Anschließend saugt man den Zinkstaub ab und wäscht diesen noch zweimal mit 50 ml Essigsäure. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird so lange mit 20%-iger Natronlauge versetzt, bis ein pH-Wert von 11 erreicht ist. Dabei fällt ein weißer kristalliner Niederschlag aus. Dieser wird mit Essigsäureethylester ausgeröhrt und abgesaugt. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Man erhält 1,34 g (38 % d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,5 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 7,73 (s, 1H).

Beispiel III-29

2-[(4-Bromphenyl)thio]-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester

- 93 -



Die Synthese erfolgte analog Beispiel II-1 aus 4-Bromthiophenol und 2-Brom-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester [Herstellung z.B. analog Liebigs Ann. Chem. 725, 106-115 (1969); J. Am. Chem. Soc. 77, 946-947 (1955), und Bromierung mit N-Bromsuccinimid bzw. Brom analog z.B. Tetrahedron Lett. 1970, 3431; J. Org. Chem. 40, 3420 (1975)].

Ausbeute: 15,9 % d.Th.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,96 (t, 6H); 1,58-1,74 (m, 4H); 7,28-7,35 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 2H).

Beispiel III-30

2-Ethyl-2-[(4-formylphenyl)thio]-butansäure-1,1-dimethylethylester

15

Die Synthese erfolgte analog Beispiel II-2 ausgehend von Beispiel III-29.

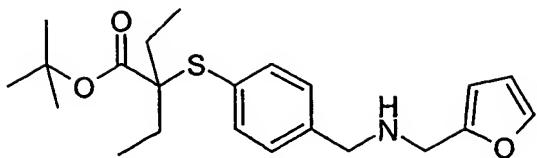
Ausbeute: 70,4 % d.Th.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,96 (t, 6H); 1,64-1,87 (m, 4H); 7,60 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 10,1 (s, 1H).

Beispiel III-31

tert.-Butyl-2-ethyl-2-[(4-[(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]-sulfanyl]butanoat

25



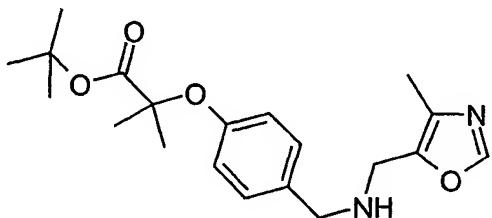
Die Synthese erfolgte analog Beispiel III-13 ausgehend von Beispiel III-30 und Furfurylamin.

5 Ausbeute: 83,1 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, 6H); 1,43 (s, 9H); 1,60-1,75 (m, 4H); 3,78 (s, 4H); 6,18 (d, 1H); 6,28-6,35 (m, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,43 (d, 2H).

10 Beispiel III-32

tert.-Butyl-2-methyl-2-[4-({[(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)methyl]amino}methyl)-phenoxy]-propanoat



15

1,25 g (4,73 mmol) tert.-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel I-4) und 0,64 g (5,67 mmol) 4-Methyl-1,3-oxazol-5-yl)methylamin (Beispiel III-28) werden zusammen in 1,2-Dichlorethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 1,50 g (7,09 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid. Die Reaktionsmischung wird 4

20

Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet.

25

Man erhält 1,104 g (65 % d.Th.) der Titelverbindung.

- 95 -

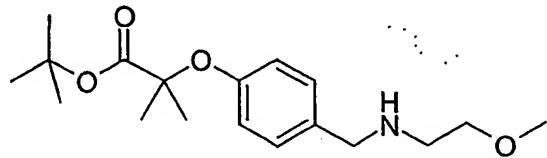
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,70-6,90 (m, 2H); 7,10-7,20 (m, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,75 (br s, 1H).

5 Analog der Vorschrift von Beispiel III-32 wurden erhalten:

Beispiel III-33

tert.-Butyl-2-(4-{{(2-methoxyethyl)amino}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoat

10



Ausbeute: 92,8 % d.Th.

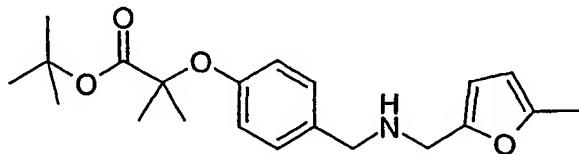
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,48 (br s, 1H); 2,83 (t, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,75-6,86 (m, 2H); 7,19 (d, 2H).

15

Beispiel III-34

tert.-Butyl-2-methyl-2-[4-{{[(5-methyl-2-furyl)methyl]amino}methyl}phenoxy]propanoat

20



Ausbeute: 55,1 % d.Th.

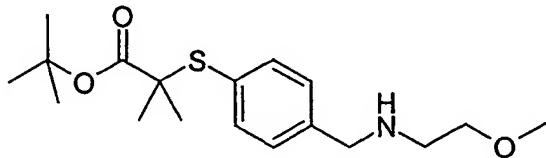
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 3,71 (s, 4H); 5,83-5,92 (m, 1H); 6,00-6,08 (m, 1H); 6,75-6,88 (m, 2H); 7,12-7,24 (m, 2H).

25

Beispiel III-35

tert.-Butyl-2-[(4-[(2-methoxyethyl)amino]methyl)phenyl]-sulfanyl]-2-methylpropanoat

5



In 80 ml 1,2-Dichlorethan werden 4,00 g (14,27 mmol) tert.-Butyl-2-[(4-formylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoat (Beispiel II-2) und 1,07 g (14,27 mmol) 2-Methoxyethylamin gelöst und nach 30 min. sowie nach 10 Stunden mit 4,54 g (21,40 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach DC-Kontrolle werden Essigsäureethylester und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit 1N HCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethyl-ester/Cyclohexan 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,69 g (55,6 % d.Th.)

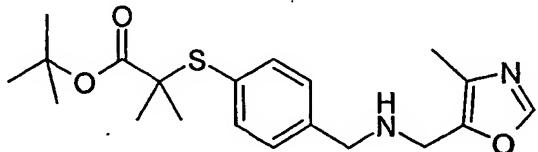
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 15 H); 2,96 (t, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,72 (t, 2H); 4,13 (s, 2H); 7,52 (s, 4H).

20 Analog der Vorschrift von Beispiel III-35 wurde erhalten:

Beispiel III-36

tert.-Butyl-2-methyl-2-{{[4-({[(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)methyl]amino}methyl)phenyl]-sulfanyl}propanoat

25



Ausbeute: 68,8 % d.Th.

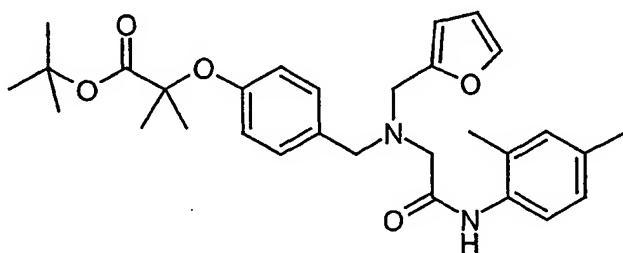
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 15H); 2,12 (s, 3H); 3,77 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 7,22- 7,33 (m, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,75 (s, 1H).

5

Ausführungsbeispiele 3

Beispiel 3-1

10 *tert*.-Butyl 2-[4-[[[2-[(2,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat



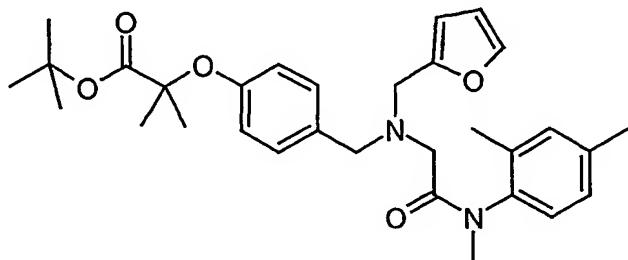
15 In 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 0,50 g (1,25 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-16 mit 0,23 g (1,88 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 0,22 g (1,63 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 0,31 g (1,63 mmol) EDCxHCl, 0,38 g (3,75 mmol) 4-Methylmorpholin und 0,01 g (0,08 mmol) 4-Dimethylaminopyridin 2 Stunden bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit Wasser und
20 Extraktion mit Essigsäureethylester werden die organischen Phasen mit 1 N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlorethan 2:1 -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 -> 4:1) gereinigt. Umkristallisation aus n-Heptan ergibt die Zielverbindung in einer Ausbeute von 78%.

Schmelzpunkt: 90 - 91°C.

Beispiel 3-2

tert.-Butyl 2-[4-[[[2-[(2,4-dimethylphenyl)methylamino]-2-oxoethyl](2-furanyl-methyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat

5

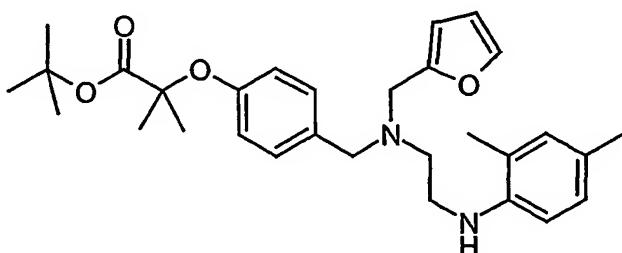


Bei 0°C werden 0,51 g (1,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-1 und 0,04 g (1,10 mmol) Natriumhydrid 30 min gerührt, mit 0,07 ml (1,10 mmol) Iodmethan und anschließend mit Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 3:1 -> Dichlormethan -> Dichlormethan/Essigsäureethylester 15:1) gereinigt. Umkristallisation aus n-Pentan ergibt die Zielverbindung in einer Ausbeute von 51%.

Schmelzpunkt: 80 – 81°C.

Beispiel 3-3

tert.-Butyl 2-[4-[[[2-[(2,4-dimethylphenyl)amino]ethyl](2-furanylmethyl)-amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat



In 5 ml Toluol werden 0,25 g (0,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-1 mit 0,30 ml 2 M Boran-Dimethylsulfid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stunden bis zum Sieden erhitzt. Anschließend wird 1 Stunde in Gegenwart von 5 ml 2 N Natriumcarbonat-Lösung gerührt und die organische Phase mit Wasser sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 3:1 -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Dabei wird die Zielverbindung in einer Ausbeute von 37% erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9 H), 1,55 (s, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,73 – 2,87 (m, 2 H), 3,09 – 3,22 (m, 2 H); 3,57 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 6,12 – 6,19 (m, 1 H), 6,28 – 6,35 (m, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 6,73 – 6,95 (m, 4 H), 7,20 (d, 1 H), 7,34 – 7,40 (m, 1 H).

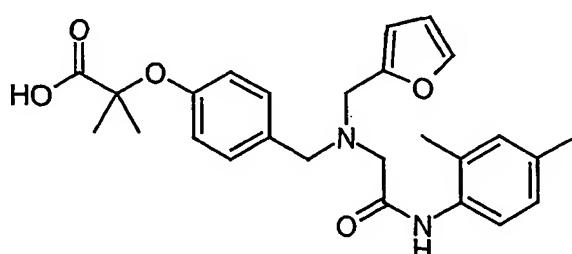
15 MS (ESI): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 985 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

15

Beispiel 3-4

2-[4-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

20



20

In 35 ml Dichlormethan werden 7,09 g (14,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-1 zusammen mit 35 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser, 20proz. Natriumacetat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird nach Entfernen des Lösungsmittels mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Di-

- 100 -

chlormethan -> Dichlormethan/Essigsäureethylester 5:1 -> 2:1 -> 1:1) gereinigt. Die Zielverbindung wird dabei in einer Ausbeute von 82% erhalten.

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,57 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,31 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 6,22 - 6,36 (m, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 8,00 (breites s, 1 H), 9,09 (s, 1 H).

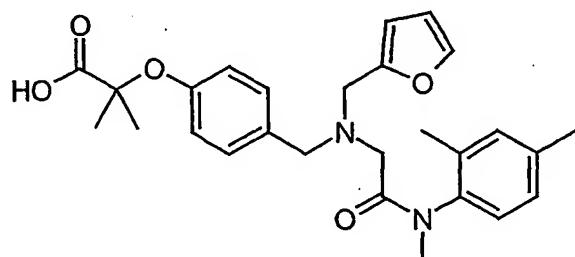
MS (ESI): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 901 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

Analog der Vorschrift von Beispiel 3-4 werden erhalten:

10

Beispiel 3-5

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)methylamino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



15

Ausbeute: 85%

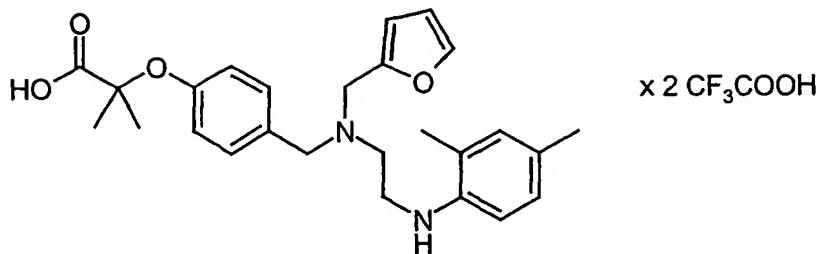
1 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 6 H), 1,92 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,73 (q, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,30 (breites s 1 H), 3,63 (d, 2 H), 3,78 (d, 2 H), 6,19 (d, 1 H), 6,30-6,40 (m, 1 H), 6,74 (d, 2 H), 6,80 - 7,10 (m, 5 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H).

20 MS (ESI): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Beispiel 3-6

25 2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]ethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

- 101 -



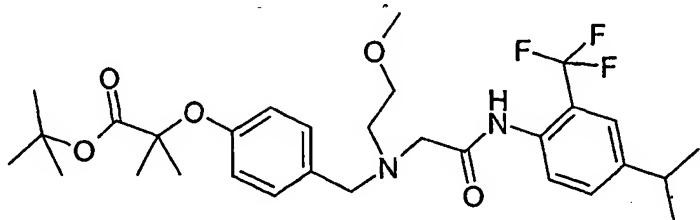
Ausbeute: 60%

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,49$ (s, 6 H), 2,01 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,55 – 2,72 (breites m, 2 H), 2,97 – 3,20 (breites m, 2 H), 3,46 – 3,78 (m, 4 H), 4,40 (breites s, 1 H), 6,20 – 6,50 (m, 3 H), 6,68 – 6,88 (m, 4 H), 7,12 – 7,30 (m, 2 H), 7,56 – 7,68 (m, 1 H), 13,00 (breites s, 1 H).

10 MS (ESI): 437 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 873 [$2\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Beispiel 3-7**

2-[4-[(2-Methoxyethyl)[2-[(4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



15

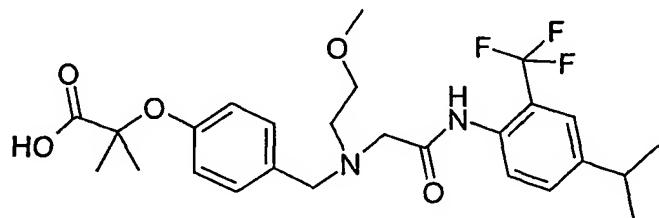
0,533 g (1,65 mmol) tert.-Butyl-2-(4-{{(2-methoxyethyl)amino}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel III-33) werden in 6 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,588 g (1,81 mmol) 2-Brom-N-[4-isopropyl-2-(trifluormethyl)phenyl]acetamid (Beispiel III-17) und 0,152 g (1,81 mmol) 20 Natriumhydrogencarbonat. Der Ansatz wird 2 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und gibt Wasser hinzu. Man extrahiert einmal mit Essigsäureethylester und wäscht die organische Phase dann dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt und das Produkt anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,885 g (95 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 2.93 (sept., 1H); 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.39 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 9.65 (br s, 1H).

Beispiel 3-8

10 2-[4-[(2-Methoxyethyl)[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



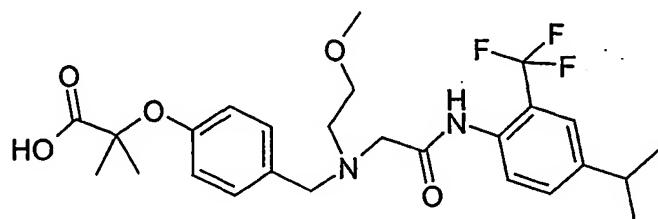
15 0,842 g (1,49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-7 werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 10 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt und das Produkt anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,648 g (85 % d.Th.) der Titelverbindung.

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.81 (t, 2H); 2.91 (sept., 1H); 3.28 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.35-7.49 (m, 2H); 8.12 (d, 1H); 9.62 (br s, 1H).

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.81 (t, 2H); 2.91 (sept., 1H); 3.28 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.35-7.49 (m, 2H); 8.12 (d, 1H); 9.62 (br s, 1H).

Beispiel 3-9

2-[4-[[2-Methoxyethyl][2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



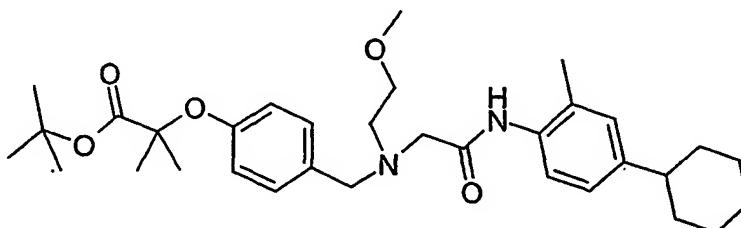
5

0,4 g (0,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-7 werden in 4 ml Essigsäureethylester gelöst. Bei 40°C versetzt man zunächst mit 8 ml 1N Salzsäure (in Diethylether) und anschließend mit 12 ml Diethylether. Dann lässt man den Ansatz eine Stunde bei 4°C stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Diethylether (Verhältnis 1:1) gewaschen und anschließend 20 Stunden bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 10 0,362 g (84,5 % d.Th.) der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.22 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.94-3.08 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.30-3.40 (m, 2H); 3.60-3.80 (m, 2H); 4.00-4.20 (m, 2H); 4.30-4.50 (m, 2H); 6.86 (d, 2H); 7.20-7.70 (m, 5H); 10.25 (br s, 1H); 13.18 (br s, 1H).

Beispiel 3-10

20 2-[4-[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

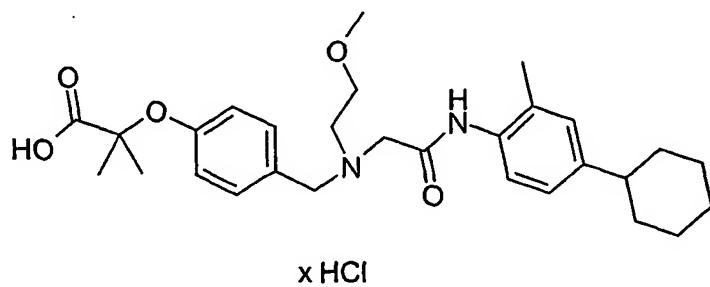


0,303 g (0,94 mmol) tert.-Butyl-2-(4-{{(2-methoxyethyl)amino}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel III-33) werden in 5 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,319 g (1,03 mmol) 2-Brom-N-(4-cyclohexyl-2-methylphenyl)acetamid (Beispiel III-19) und 0,086 g (1,03 mmol) Natriumhydrogencarbonat. Der Ansatz wird 2 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und gibt Wasser hinzu. Man extrahiert mit Essigsäureethylester und wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,464 g (90 % d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.45 (m, 14H); 1.50 (s, 6H); 1.70-1.90 (m, 5H); 2.25 (s, 3H); 2.36-2.48 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 3.25 (s, 5H); 3.5 (t, 2H); 3.69 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.98-7.06 (m, 2H); 7.15-7.25 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 9.25 (br s, 1H).

Beispiel 3-11

2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



0,398 g (0,72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-10 werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 5 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester

aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt. Der Rückstand wird unter Erwärmung in Dichlormethan gelöst, 1N Salzsäure in Diethylether zugegeben und bis zur leichten Trübung n-Heptan zugetropft. Das Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält 0,187 g (49 % d.Th.) der Titelverbindung.

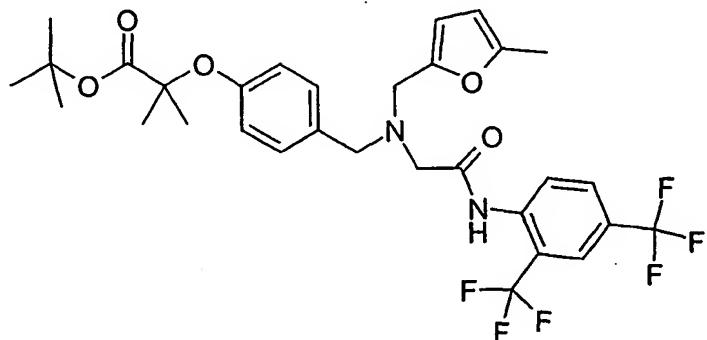
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.47 (m, 5H); 1.55 (s, 6H); 1.68-1.90 (m, 5H); 2.25 (s, 3H); 2.36-2.49 (m, 1H); 2.85 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.52 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.87 (d, 2H); 6.99-7.10 (m, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 9.25 (br s, 1H).

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift der Beispiele 3-7 und 3-10 erhalten:

Beispiel 3-12

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

20



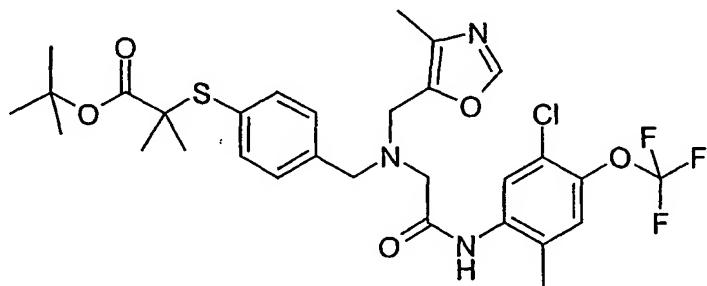
Ausbeute: 88 % d.Th.

- 106 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.15 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.65 (s, 4H); 5.85 (m, 1H); 6.12 (d, 1H); 6.81 (m, 2H); 7.20 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 9.85 (br s, 1H).

5 **Beispiel 3-13**

2-[[4-[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



10

Ausbeute: 80,2 % d.Th.

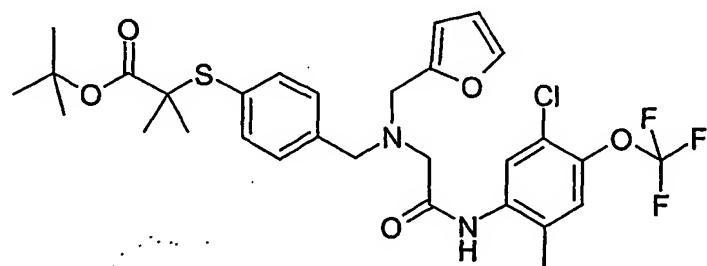
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,14 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 9,05 (s, 1H).

15

Beispiel 3-14

2-[[4-[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethyl-ethylester

20



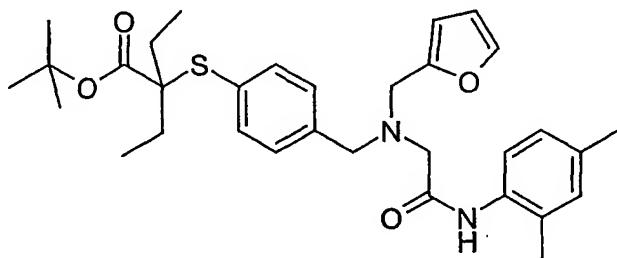
Ausbeute: 85,1 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,39$ (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,74 (s, 4H); 6,28 (d, 1H); 6,31-6,35 (m, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,31 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

Beispiel 3-15

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester

10

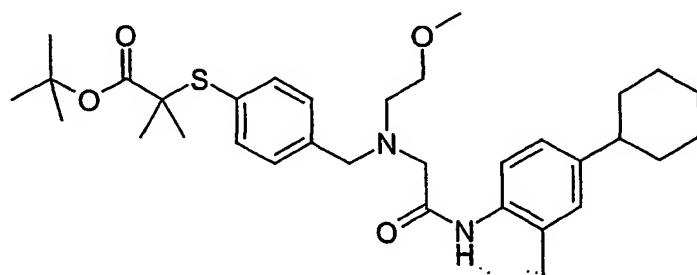


Ausbeute: 73,4 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,95$ (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,78 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,20-6,38 (m, 2H); 6,90-7,08 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,35-7,50 (m, 3H); 7,75-7,88 (m, 1H); 9,05 (s, 1H).

Beispiel 3-16

20 2-[[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



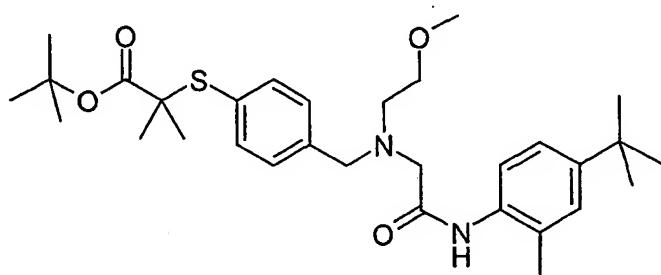
Ausbeute: 81,9 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,31\text{-}1,47$ (m, 18H); 1,70-1,95 (m, 6H); 2,20-2,31 (m, 4H); 2,35-2,51 (m, 1H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 5H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,03 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,83 (d, 1H); 9,24 (s, 1H).

Beispiel 3-17

2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

10

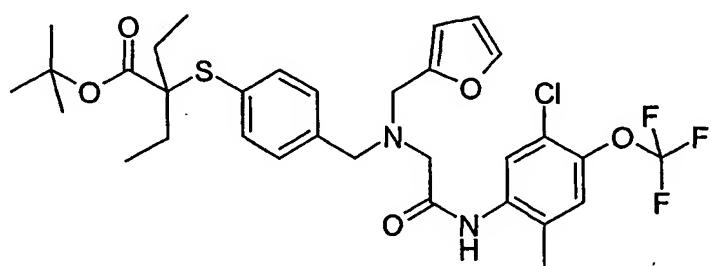


Ausbeute: 82,9 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,29$ (s, 12 H); 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,13-7,40 (m, 4H); 7,40-7,53 (m, 2H); 7,86 (d, 1H); 9,26 (br s, 1H).

Beispiel 3-18

20 2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester



Ausbeute: 86,8 % d.Th.

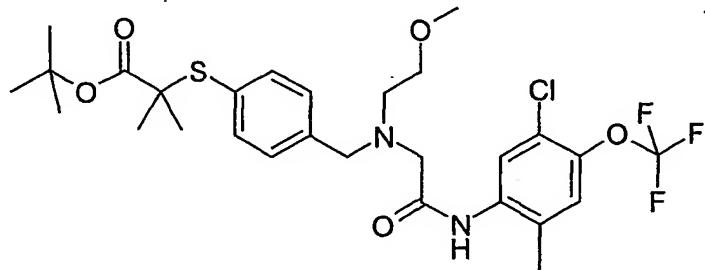
1 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,75 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,24-6,38 (m, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 8,31 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

5

Beispiel 3-19

10

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl][2-methoxyethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



Ausbeute: 57,4 % d.Th.

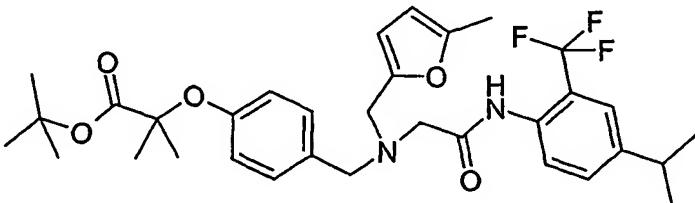
15

1 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,83 (t, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 8,29 (s, 1H); 9,44 (s, 1H).

Beispiel 3-20

20

2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-1,1-dimethylethylester



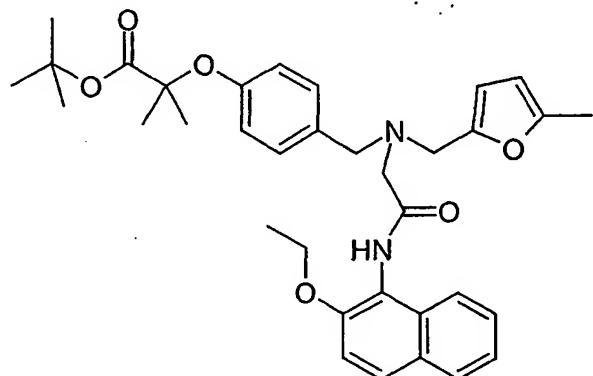
Ausbeute: 94 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.17 (s, 3H); 2.88 (sept., 1H); 3.25 (s, 2H); 3.15 (m, 4H); 5.85 (m, 1H); 6.10 (d, 1H); 6.81 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 9.67 (s, 1H).

Beispiel 3-21

2-[4-[[[2-[(2-Ethoxy-1-naphthalenyl)amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

10



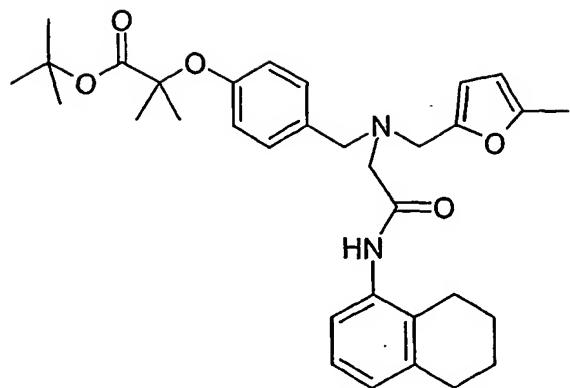
Ausbeute: 95 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.54 (s, 6H); 2.25 (s, 3H); 3.44 (s, 2H); 3.78-3.82 (m, 4H); 4.15 (q, 2H); 5.89-5.94 (m, 1H); 6.15-6.18 (m, 1H); 6.84 (d, 2H); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.45 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.75-7.85 (m, 2H); 9.05 (br s, 1H).

Beispiel 3-22

20 2-Methyl-2-[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-1,1-dimethylethylester

- 111 -

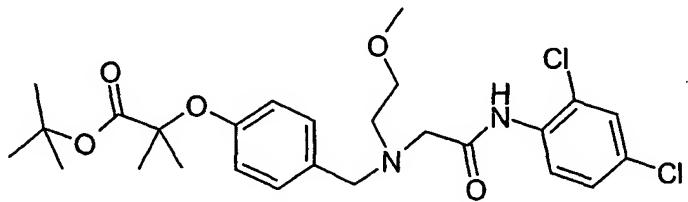


Ausbeute: 91 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 1,70-1,95 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,65-2,82 (m, 4H); 3,24 (s, 2H); 3,67 (s, 4H); 5,86-5,90 (m, 1H); 6,10-6,14 (d, 1H); 6,78-6,93 (m, 3H); 7,08 (t, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,89 (d, 1H); 9,20 (br s, 1H).

Beispiel 3-23

10 2-[4-[[2-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

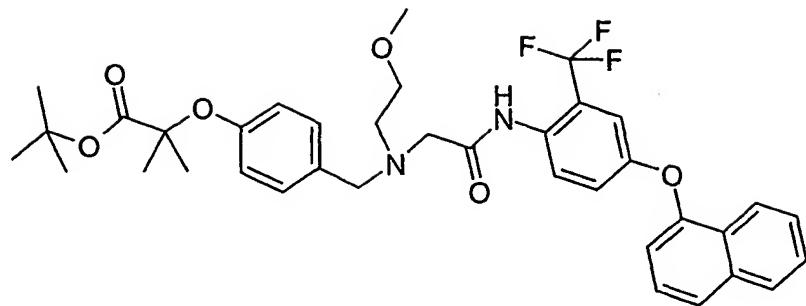


Ausbeute: 87 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (s, 9H); 1.53 (s, 6H); 2.81 (t, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (m, 2H); 7.10-7.30 (m, 3H); 7.38 (d, 1H); 8.42 (d, 1H); 9.93 (br s, 1H).

Beispiel 3-24

20 2-[4-[[2-(2-Methoxyethyl)[2-[[4-(1-naphthalenyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

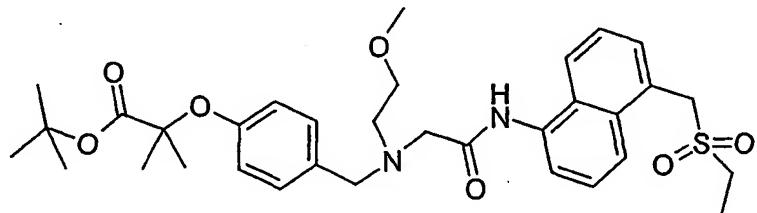


Ausbeute: 95,5 % d.Th.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.13-7.25 (m, 3H); 7.34 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.47-7.58 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.07-8.21 (m, 2H); 9.68 (br s, 1H).

10 **Beispiel 3-25**

2-[4-[[2-[[5-[(Ethylsulfonyl)methyl]-1-naphthalenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



15

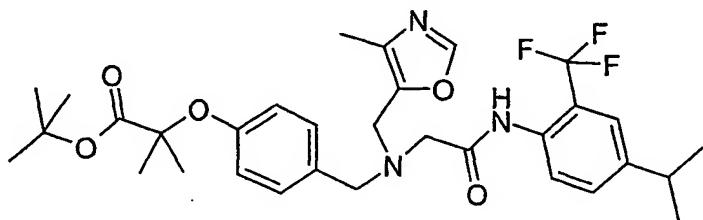
Ausbeute: 91 % d.Th.

1 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20-1.37$ (m, 12H); 1.55 (s, 6H); 2.83-2.94 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.39 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.50-7.70 (m, 3H); 7.91 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.18 (br s, 1H).

Beispiel 3-26

2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-1,1-dimethylethylester

5

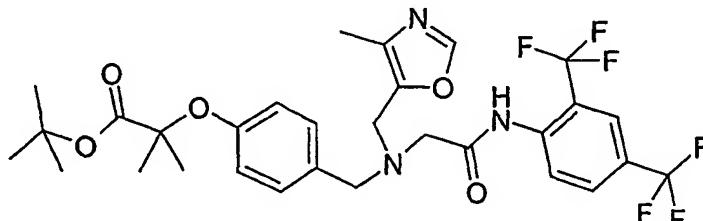


Ausbeute: 83,5 % d.Th.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.10 (s, 3H); 2.85-3.00 (sept., 1H); 3.28 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.38 (dd, 1H); 7.40-7.45 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 9.45 (br s, 1H).

Beispiel 3-27

15 2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

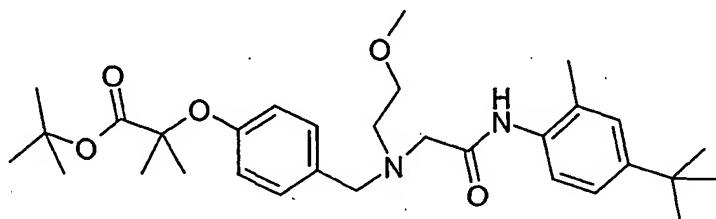


Ausbeute: 79,5 % d.Th.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.11 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.70-7.80 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 9.71 (br s, 1H).

Beispiel 3-28

2-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



5

Ausbeute: 81 % d.Th.

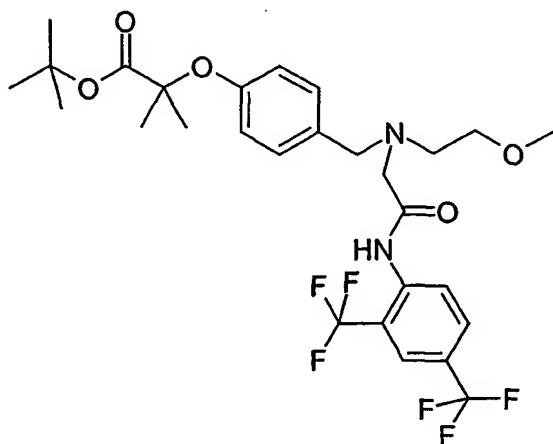
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 9H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.29 (s, 5H); 3.50 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.15-7.25 (m, 4H); 7.78 (d, 1H); 9.30 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-29

2-[[[2-[[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

15



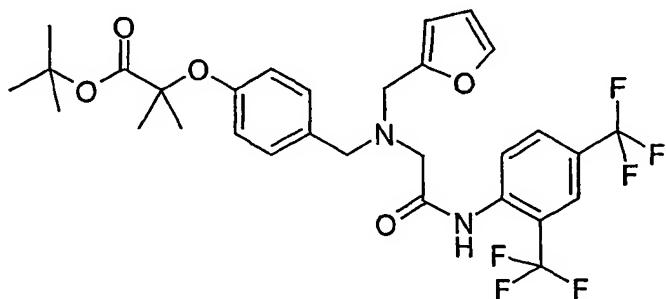
Ausbeute: 80 % d.Th.

- 115 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,98 (br s, 1H).

5 **Beispiel 3-30**

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



10

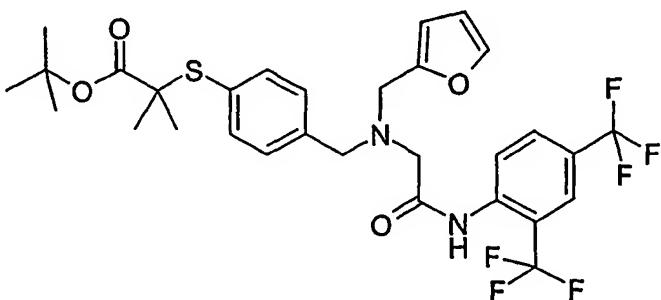
Ausbeute: 84 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 3,30 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,20-6,30 (m, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,36-7,39 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,82 (br s, 1H).

15

Beispiel 3-31

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



20

Ausbeute: 92 % d.Th.

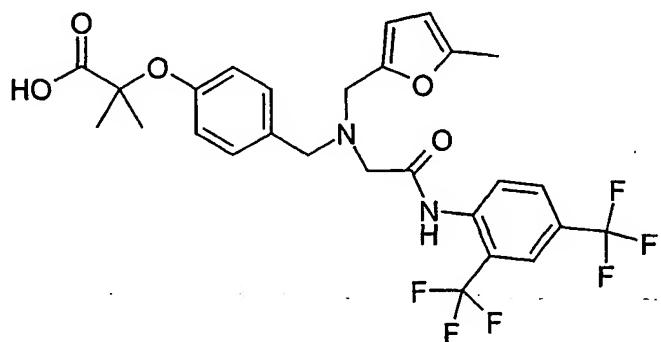
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,45 (s, 6H); 3,31 (s, 2H); 3,74-3,80 (m, 4H); 6,25 (d, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 7,22-7,40 (m, 3H); 7,50 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,61 (d, 1H); 9,78 (br s, 1H).

5

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift des Beispiels 3-8 erhalten:

Beispiel 3-32

10 2-[4-[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

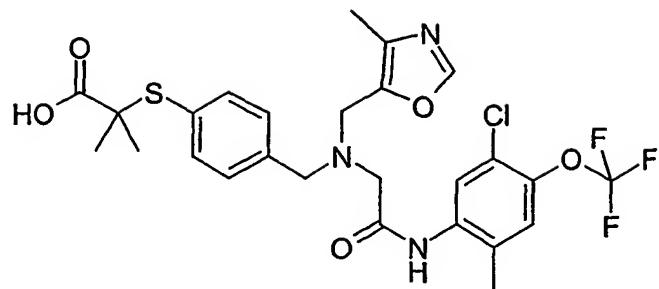


15 Ausbeute: 83,4 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 5,80-5,88 (m, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,89-6,98 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,79 (s, 1H).

20 **Beispiel 3-33**

2-[[4-[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

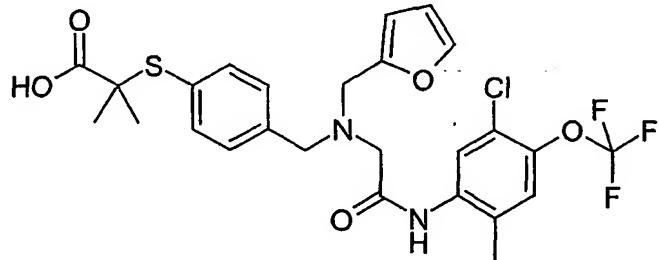


Ausbeute: 62,8 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,47$ (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

Beispiel 3-34

10 2-[[4-[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

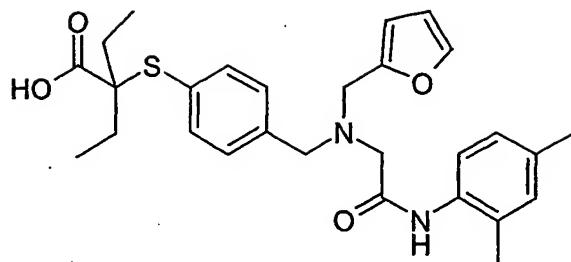


Ausbeute: 90,9 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,46$ (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,30 (dd, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,29 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,27 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

Beispiel 3-35

20 2-[[4-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure

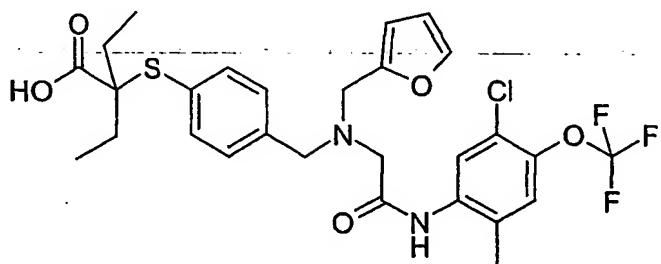


Ausbeute: 96,6 % d.Th.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,97$ (t, 6H); 1,60-1,90 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,29-6,35 (m, 1H); 6,95-7,05 (m, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 9,03 (s, 1H).

Beispiel 3-36

10 2-[[4-[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl]-(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure

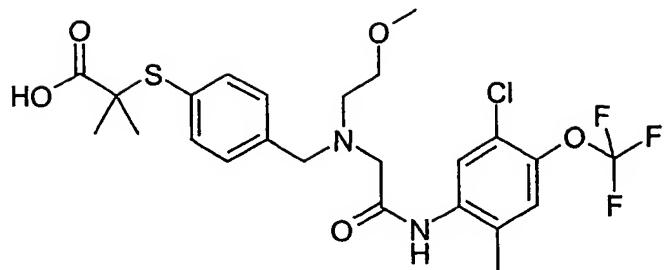


15 Ausbeute: 90,9 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,96$ (t, 6H); 1,58-1,87 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,30-6,36 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,34-7,40 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

Beispiel 3-37

20 2-[[4-[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl]-(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

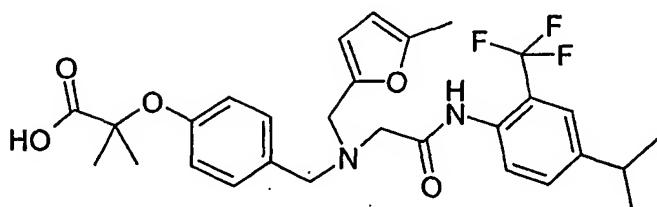


Ausbeute: 83,9 % d.Th.

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,46$ (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,84 (t, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,50 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,10 (br s, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 8,24 (s, 1H); 9,43 (s, 1H).

Beispiel 3-38

10 2-Methyl-2-[4-[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure



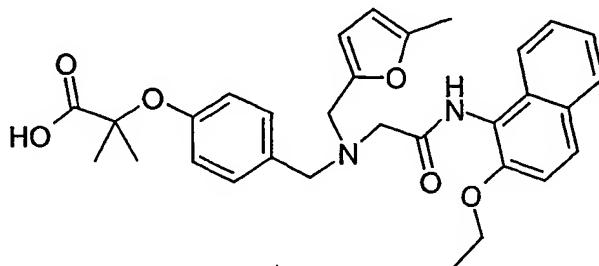
15

Ausbeute: 91 % d.Th.

19 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.17 (s, 3H); 2.91 (sept., 1H); 3.28 (s, 2H); 3.7 (s, 4H); 5.80-5.90 (m, 1H); 6.13 (d, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.17-7.30 (m, 2H); 7.32-7.47 (m, 2H); 8.12 (d, 1H); 9.55 (br s, 1H).

Beispiel 3-39

2-[4-[[[2-[(2-Ethoxy-1-naphthalenyl)amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

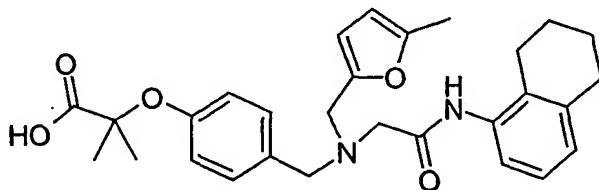
Ausbeute: 64 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.32 (t, 3H); 1.60 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 3.45 (s, 2H); 3.82 (s, 4H); 4.15 (quart., 2H); 5.94 (m, 1H); 6.17 (d, 1H); 6.90-7.00 (m, 2H); 7.23-7.46 (m, 5H); 7.60-7.70 (m, 1H); 7.75-7.80 (m, 2H); 9.05 (br s, 1H).

Beispiel 3-40

2-Methyl-2-[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)-methyl][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure

15



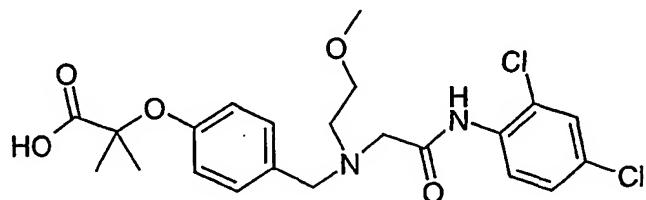
Ausbeute: 76 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 6H); 1.75-1.95 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.36 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.69 (s, 4H); 5.89 (m, 1H); 6.12 (d, 1H); 6.83-6.94 (m, 4H); 7.09 (t, 1H); 7.20-7.32 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 9.15 (s, 1H).

Beispiel 3-41

2-[4-[[2-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

5



Ausbeute: 69 % d.Th.

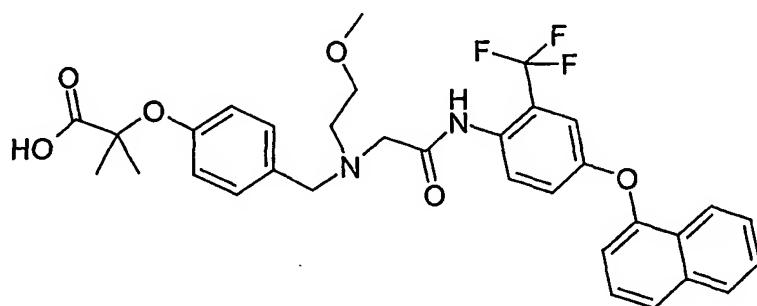
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 6H); 2.82 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.18-7.36 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 9.90 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-42

2-[4-[[2-(2-Methoxyethyl)[2-[[4-(1-naphthalenyloxy)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

15



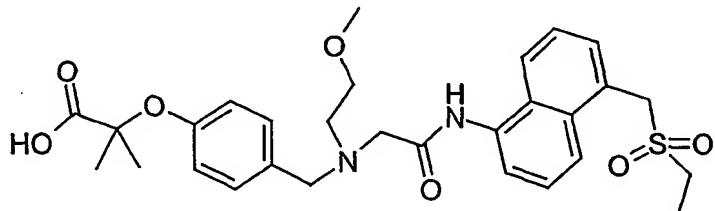
Ausbeute: 74 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.45 (s, 6H); 2.72 (t, 2H); 3.18 (s, 3H); 3.25 (s, 2H); 3.47 (t, 2H); 3.68 (s, 2H); 6.78 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.48-7.66 (m, 3H); 7.80 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.05 (t, 2H); 9.60 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-43

2-[[2-[[5-[(Ethylsulfonyl)methyl]-1-naphthalenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

Ausbeute: 40,5 % d.Th.

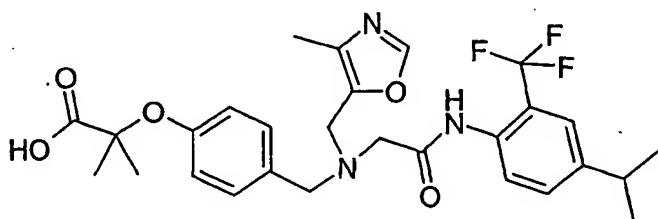
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1,34 (t, 3H); 1,46 (s, 6H); 2,83-3,04 (m, 4H); 3,24 (s, 3H); 3,37 (s, 2H); 3,32-3,64 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 6,83 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46-7,65 (m, 3H); 7,90 (d, 1H); 8,04-8,20 (m, 2H); 10,10 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-44

2-Methyl-2-[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure

15



Ausbeute: 69 % d.Th.

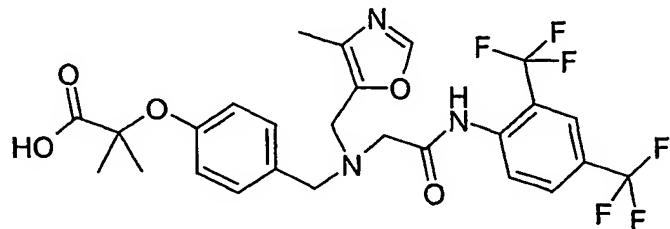
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H); 1.58 (s, 6H); 2.09 (s, 3H); 2.82-3.04 (sept., 1H); 3.30 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.35-7.48 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.40 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-45

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

5



Ausbeute: 76 % d.Th.

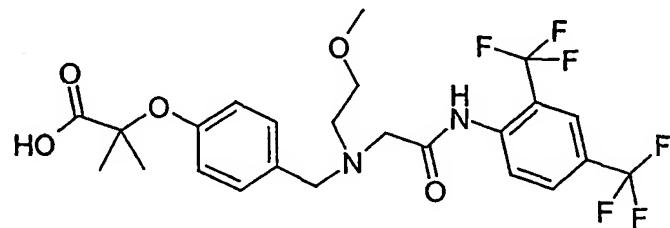
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 6H); 2.10 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.73-7.90 (m, 3H); 8.55 (d, 1H); 9.68 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-46

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

15



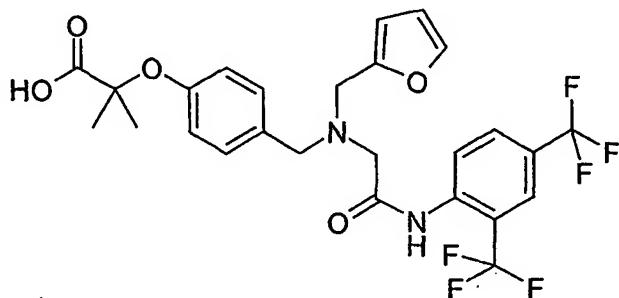
Ausbeute: 77 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 6H); 2.84 (t, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.91 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-47

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

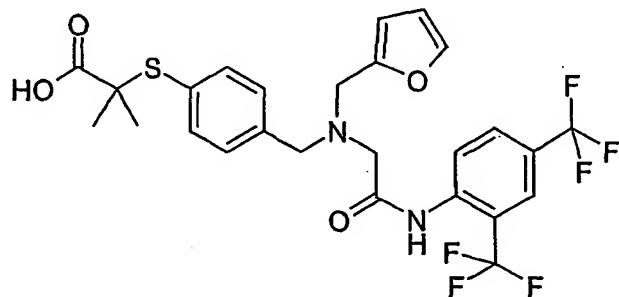
Ausbeute: 91 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 6H); 3,30 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,30 (dd, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,37-7,42 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 10 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,80 (br s, 1H).

Beispiel 3-48

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

15



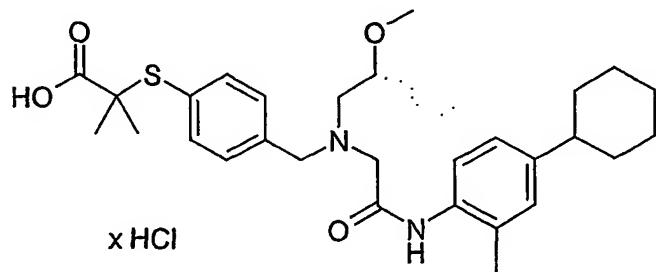
Ausbeute: 91 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,25 (dd, 2H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,50 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 9,78 (br s, 1H).

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift der Beispiele 3-9 und 3-11 erhalten:

5 **Beispiel 3-49**

2-[[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



10

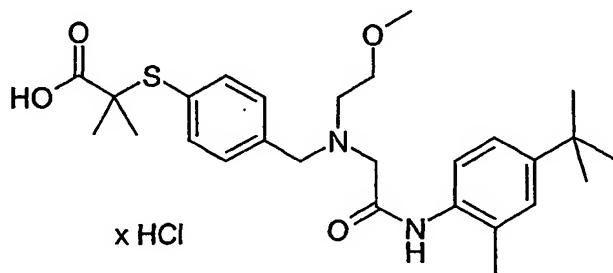
Ausbeute: 53,3 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 1,20-1,48$ (m, 12H); 1,62-1,87 (m, 5H); 2,14 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,51 (br s, 2H); 3,74 (br s, 2H); 4,12 (br s, 2H); 4,51 (br s, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,16- 7,30 (br s, 1H); 7,46-7,68 (m, 4H); 9,93 (br s, 1H); 10,36 (br s, 1H); 12,74 (br s, 1H).

15

Beispiel 3-50

2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



20

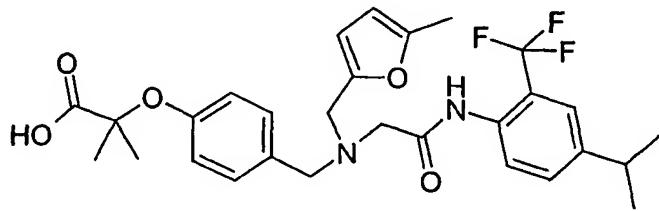
Ausbeute: 85,3 % d.Th.

- 126 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,86 (t, 2H); 3,29 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,15-7,26 (m, 4H); 7,79 (d, 1H); 9,26 (s, 1H).

5 **Beispiel 3-51**

2-Methyl-2-[4-[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-Hydrochlorid



10

x HCl

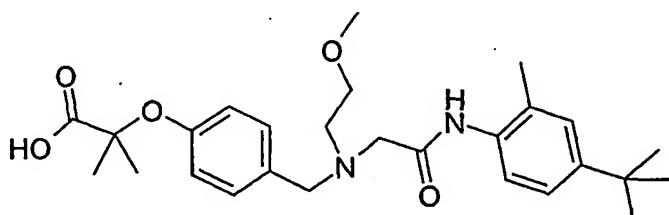
Ausbeute: 99 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.20 (d, 6H); 1.50 (s, 6H); 2.27 (br s, 3H); 2.96-3.05 (sept., 1H); 3.95 (br s, 2H); 4.31 (br s, 4H); 6.17 (br s, 1H); 6.63 (br s, 1H); 6.85 (d, 2H); 7.46-7.57 (m, 5H); 10.23 (br s, 1H); 10.55 (br s, 1H); 13.15 (br s, 1H).

15 **Beispiel 3-52**

2-[4-[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid

20



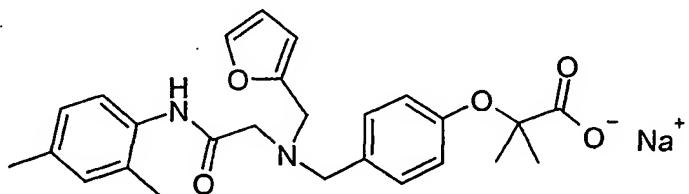
x HCl

Ausbeute: 54 % d.Th.

LC-MS: 470 [M⁺]

Beispiel 3-53

5 2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Natriumsalz



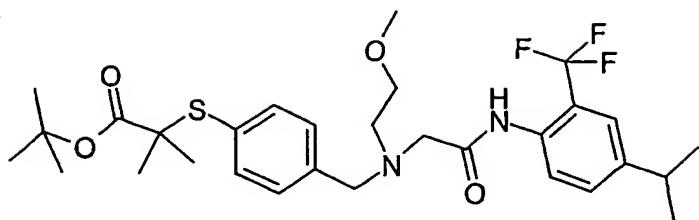
10 0,015 g (0,03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-4 werden in 0,5 ml Ethanol gelöst und mit 0,3 ml 1N Natronlauge versetzt. Man röhrt den Ansatz 5 min. nach und rotiert die Reaktionsmischung dann ein. Der Rückstand wird in wenig Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wird das Produkt 20 Stunden im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,015 g (95,5 % d.Th.) der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (s, 6H); 2.10-2.20 (m, 6H); 3.16 (s, 2H); 3.58-3.64 (m, 4H); 6.18-6.25 (m, 2H); 6.73-6.82 (m, 2H); 7.09-7.35 (m, 3H); 7.71 (d, 1H); 9.00 (br s, 1H).

20 Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift der Beispiele 3-7 und 3-10 erhalten:

Beispiel 3-54

25 2-[[4-[[[2-[[4-(1-Methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

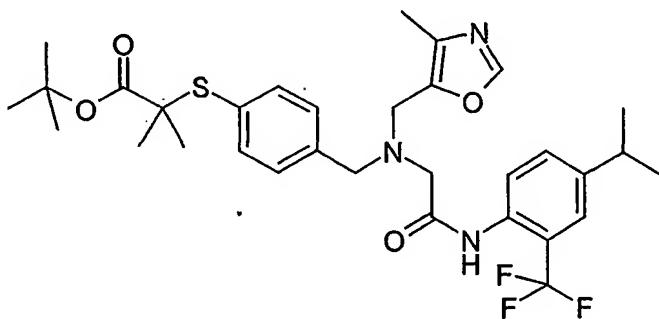


Ausbeute: 61 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,24$ (d, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,80 (t, 2H); 2,90-3,1 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,78 (s, 2H); 7,25-7,50 (m, 6H); 8,14 (d, 1H); 9,62 (br s, 1H).

Beispiel 3-55

10 2-Methyl-2-[[4-[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]thio]phenyl]amino]methyl]propionsäure-1,1-dimethylethylester

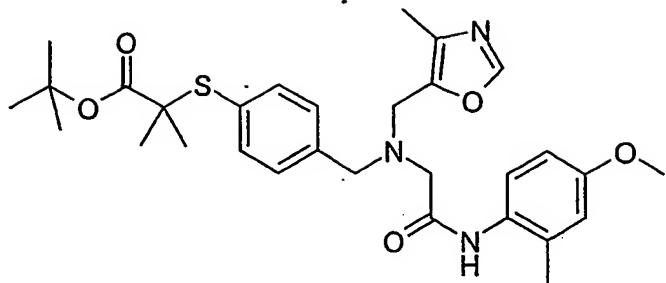


15 Ausbeute: 66 % d.Th.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,90-3,10 (m, 1H); 3,29 (s, 2H); 3,70-3,80 (m, 4H); 7,30-7,55 (m, 6H); 7,77 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 9,40 (br s, 1H).

Beispiel 3-56

20 2-[[4-[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl]thio]phenyl]amino]methyl]propionsäure-1,1-dimethylethylester

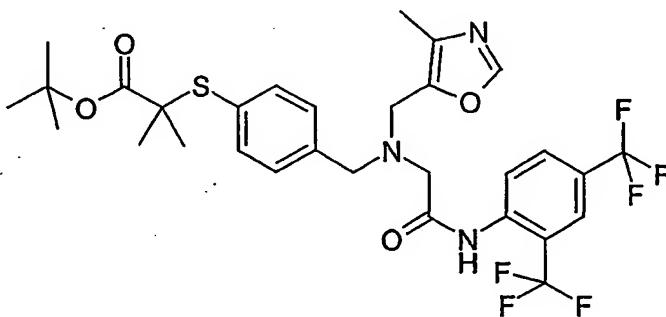


Ausbeute: 86 % d.Th.

1 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,41$ (s, 9H); 1,43 (s, 9H); 2,13 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,70-3,81 (m, 7H); 6,68-6,80 (m, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,67-7,75 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,80 (br s, 1H).

Beispiel 3-57

10 2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethyl-ethylester

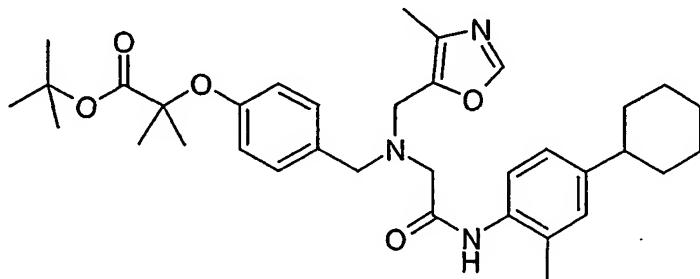


15 Ausbeute: 84 % d.Th.

1 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,74-3,82 (m, 4H); 7,29 (d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,70-7,85 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 9,67 (br s, 1H).

Beispiel 3-58

2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



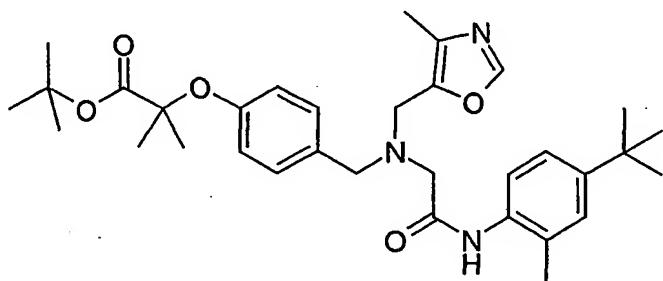
5

Ausbeute: 54,8 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30-1.46 (m, 14 H); 1,55 (s, 6H); 1.62-1.94 (m, 6H); 2.12 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 10 6.98-7.08 (m, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.96 (br s, 1H).

Beispiel 3-59

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethyl-15 ethylester

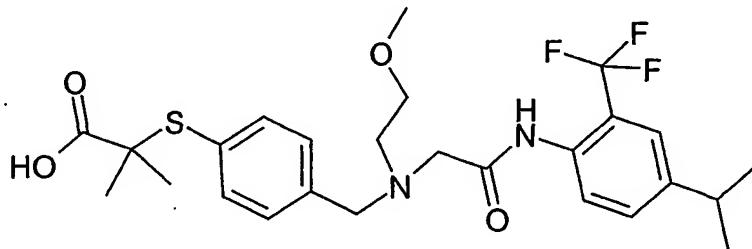


Ausbeute: 64,7 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.12 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 7.10-7.30 (m, 4H); 7.77 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.98 (br s, 1H).

5 **Beispiel 3-60**

2-[[4-[[[2-[[4-(1-Methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure



10

0,248 g (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-54 werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 5 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 197 mg (88% d.Th.) der Titelverbindung.

15

197 mg (0,33 mmol) der Titelverbindung werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 5 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 197 mg (88% d.Th.) der Titelverbindung.

20

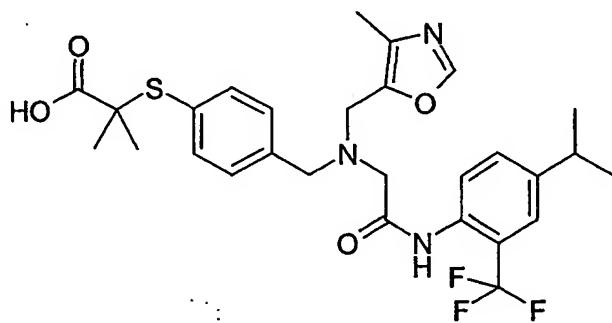
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H); 1.49 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 2.85-3.00 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.49-3.59 (m, 2H); 3.80 (s, 2H); 7.24-7.53 (m, 6H); 8.12 (d, 1H); 9.58 (br s, 1H).

25

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift des Beispiels 3-60 erhalten:

Beispiel 3-61

2-Methyl-2-[[4-[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propionsäure



5

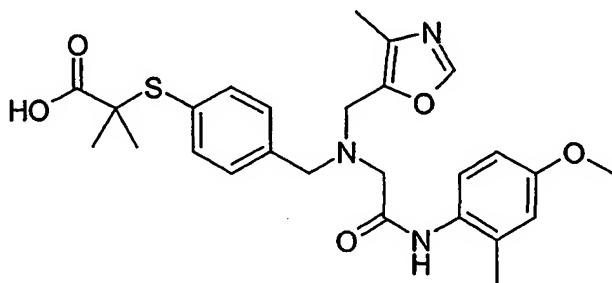
Ausbeute: 81 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,50 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); 2,85-3,00 (m, 1H); 3,39 (s, 2H); 3,74-3,78 (m, 4H); 7,30 (d, 2H); 7,36-7,53 (m, 4H); 7,79 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,39 (br s, 1H).

Beispiel 3-62

2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

15



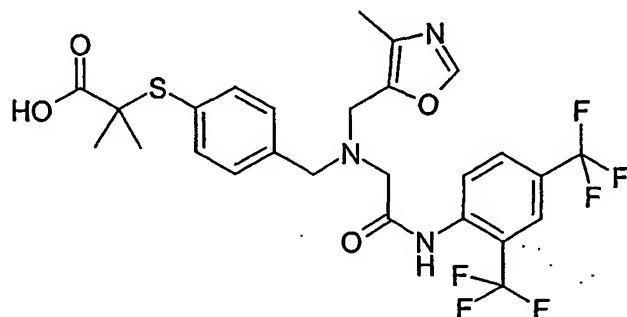
Ausbeute: 84 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,70-3,82 (m, 7H); 6,70-6,80 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,63-7,73 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,81 (br s, 1H).

Beispiel 3-63

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

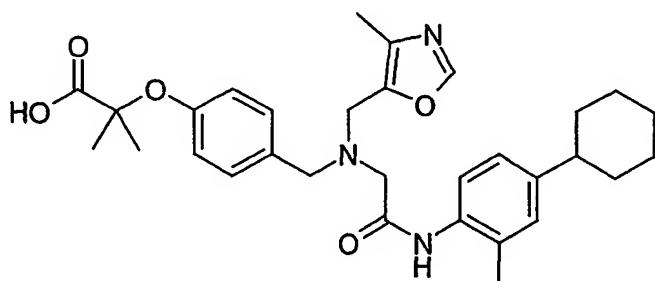
5



Ausbeute: 76 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,74-3,80 (m, 4H); 7,29 (d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,75-7,82 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,66 (br s, 1H).

10
15 **Beispiel 3-64**
2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



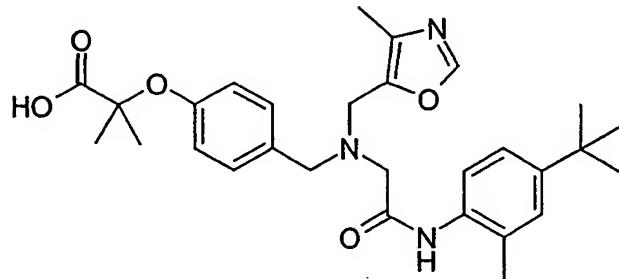
Ausbeute: 80 % d.Th.

20 LC-MS: Acetonitril / 30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 2.64 min ([M+H]⁺ = 534).

Beispiel 3-65

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

5



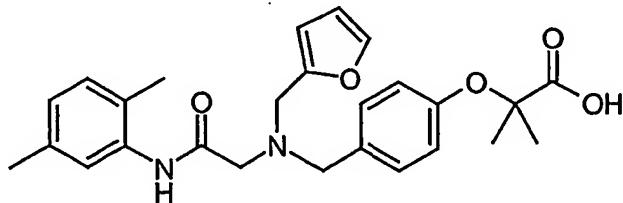
Ausbeute: 80 % d.Th.

LC-MS: Acetonitril / 30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 2.43$ min ($[M+H]^+ =$

10 508).

Ausführungsbeispiele 415 **Beispiel 4-1**

2-[4-[[[2-[(2,5-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure



20

Stufe a)

Wang-Harz (Fa. Rapp Polymere, Best.-Nr. H 1011) (48,0 g, 14,06 mmol reaktive Gruppen) wird in Dichlormethan suspendiert. Nach der Zugabe von 2-(4-Formyl-

phenoxy)-2-methyl-propionsäure [G.J. Ellymes, C. Glynis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1993, 43-48] (8,78 g, 42,18 mmol), Diisopropylcarbodiimid (10,65 g, 84,35 mmol) und DMAP (3,44 g, 28,12 mmol) wird die Mischung 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert, das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz A erhalten.

5

Stufe b)

Harz A (2,50 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) und 2-Furfurylamin (352 mg, 3,62 mmol) werden in 20 ml Trimethylorthoformiat suspendiert. Die Mischung wird 20 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit DMF gewaschen. Anschließend wird das Harz in 20 ml DMF suspendiert, mit Tetrabutylammoniumborhydrid (559 mg, 2,17 mmol) und Essigsäure (0,42 ml, 7,25 mmol) versetzt und 7 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert, das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz B1 erhalten.

15

Stufe c)

Harz B1 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 40 ml Dioxan suspendiert und mit Triethylamin (3,03 ml, 21,75 mmol) und Bromessigsäuretrimethylsilylester (2,38 ml, 14,5 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei 60°C geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Die Silyl-Schutzgruppe wird entfernt, indem das Harz in 25 ml Dioxan suspendiert und mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 1 ml) versetzt wird. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt und dann filtriert. Anschließend wird das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz C1 erhalten.

25

Stufe d)

Harz C1 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 20 ml DMF suspendiert und mit Diisopropylethylamin (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) und 2,5-Dimethylanilin (615 mg, 5,08 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF

30

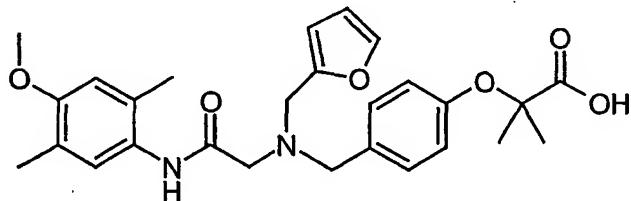
und Methanol gewaschen. Anschließend wird das Harz in einer Mischung von Dichlormethan und Trifluoressigsäure suspendiert. Die Mischung wird 30 min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und eingedampft. Die Zielverbindung wird als farbloser Film erhalten.

5 LC-MS: $R_t = 3.68$ min; $[M+H]^+ = 451.3$ (100%), $[M-H]^+ = 449.3$ (100%)
 [Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss: 0.5 ml/min, Ofentemp. 40°C, Druck 400 bar, Gradient: $t=0$ min: 10% A, 90% B; $t=4.0$ min: 90% A, 10% B; $t=6.0$ min: 90% A, 10% B; $t=6.1$ min 10% A, 90% B; $t=7.5$ min 10% A, 90% B. A: $CH_3CN + 0.1\% HCOOH$; B: $H_2O + 0.1\% HCOOH$].

10 1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.4$ (s, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (s, 1H).

Beispiel 4-2

15 2-[4-[[[2-[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure



20 Harz C1 aus Beispiel 4-1 Stufe c) (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 20 ml DMF suspendiert und mit Diisopropylethylamin (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) und 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin (756 mg, 5,08 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Anschließend wird das Harz in einer Mischung von Dichlormethan und Trifluoressigsäure suspendiert. Die Mischung wird 30 min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und eingedampft. Die Zielverbindung wird als farbloser Film erhalten.

25 LC-MS: $R_t = 3.48$ min; $[M+H]^+ = 481.226$ (100%), $[M-H]^+ = 479.226$ (100%)

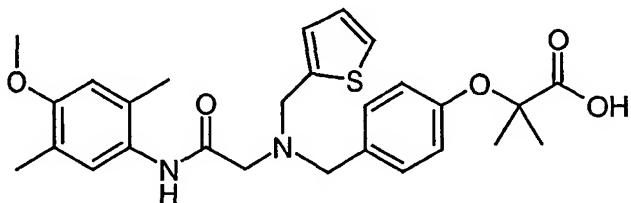
[Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss: 0.5 ml/min, Ofentemp. 40°C, Druck 400 bar, Gradient: t=0min: 10% A, 90% B; t=4.0 min: 90% A, 10% B; t=6.0 min: 90% A, 10% B; t=6.1 min 10% A, 90% B; t=7.5 min 10 % A, 90 % B. A: CH₃CN + 0.1% HCOOH; B: H₂O + 0.1% HCOOH].

5

Beispiel 4-3

2-[4-[[[2-[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-thienylmethyl)-amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure

10



10

Stufe a)

Harz A aus Beispiel 4-1 Stufe a) (2,50 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) und 2-Aminomethylthiophen (409 mg, 3,62 mmol) werden in 20 ml Trimethylorthoformiat suspendiert. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt, dann 15 filtriert und das Harz mit DMF gewaschen. Anschließend wird das Harz in 20 ml DMF suspendiert und mit Tetrabutylammoniumborhydrid (559 mg, 2,17 mmol) und Essigsäure (0,42 ml, 7,25 mmol) versetzt und 7 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert, das Harz mit Dichlormethan, DMF und 20 Methanol gewaschen und Harz B2 erhalten.

Stufe b)

Harz B2 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 40 ml Dioxan suspendiert und mit Triethylamin (3,03 ml, 21,75 mmol) und Bromessigsäuretrimethylsilylester (2,38 ml, 14,5 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei 60°C geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Die Silyl-Schutzgruppe wird entfernt, indem das Harz in 25 ml Dioxan suspendiert und mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 1 ml) 25

versetzt wird. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt und dann filtriert. Anschließend wird das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz C2 erhalten.

5 *Stufe c)*

Harz C2 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 20 ml DMF suspendiert und mit Diisopropylethylamin (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) und 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin (657 mg, 5,08 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Anschließend wird das Harz in einer Mischung von Dichlormethan und Trifluoressigsäure suspendiert. Die Mischung wird 30 min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und eingedampft. Die Zielverbindung wird als farbloser Film erhalten.

LC-MS: $R_f = 3.90$ min; $[M+H]^+ = 497.4$ (100%), $[M-H]^+ = 495.4$ (100%).

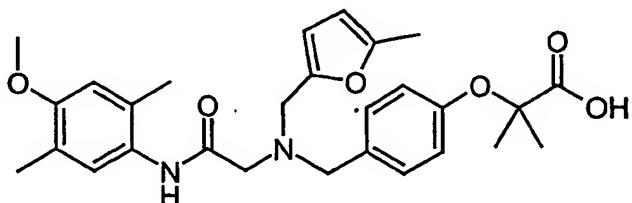
15 [Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss: 0.5 ml/min, Ofentemp. 40°C, Druck 400 bar, Gradient: $t=0$ min: 10% A, 90% B; $t=4.0$ min: 90% A, 10% B; $t=6.0$ min: 90% A, 10% B; $t=6.1$ min 10% A, 90% B; $t=7.5$ min 10% A, 90% B. A: $CH_3CN + 0.1\% HCOOH$; B: $H_2O + 0.1\% HCOOH$].

1 H-NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.5$ (s, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 2H), 6.8-7.5 (m, 9H).

Auf analoge Weise wird erhalten:

Beispiel 4-4

25 2-[4-[[[2-[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure



LC-MS: $R_t = 2.76$ min; $[M+H]^+ = 495$ (100%), $[M-H]^+ = 493$ (100%)
[Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss: 0.5 ml/min, Ofentemp. 40°C,
Druck 400 bar, Gradient: t=0min: 10% A, 90% B; t=4.0 min: 90% A, 10% B; t=6.0
5 min: 90% A, 10% B; t=6.1 min 10% A, 90% B; t=7.5 min 10% A, 90% B. A:
CH₃CN + 0.1% HCOOH; B: H₂O + 0.1% HCOOH].

Beispiel A

10 **Zellulärer Transaktivierungs-Assay:**

Testprinzip:

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR-alpha).

15

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensysteem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR α -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR α -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

20

Klonierung:

25

Das GAL4-PPAR α -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR α (Aminosäuren 167-468), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (Photinus pyralis) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR α .

30

Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in DMEM/F12-Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von 2×10^3 Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO) aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC₅₀-Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Beispiele 3-4, 3-6, 3-60, 1-9, 2-7 und 2-12 zeigen in diesem Test EC₅₀-Werte von 0,04 bis 200 nM.

Beispiel B**Fibrinogenbestimmung:**

20 Zur Bestimmung der Wirkung auf die Plasma-Fibrinogen-Konzentration werden männliche Wistar-Ratten für einen Zeitraum von 4-9 Tagen per Schlundsonden-Applikation oder über Futterbeimischung mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Anschließend wird in Terminalnarkose Citratblut durch Herzpunktion gewonnen. Die Plasma-Fibrinogen-Spiegel werden nach der Clauss-Methode [Clauss A., *Acta Haematol.* 17, 237-46 (1957)] durch Messung der Thrombinzeit mit humanem Fibrinogen als Standard bestimmt. In einigen Fällen werden Parallelbestimmungen mit einer turbidometrischen Methode [Becker U., Bartl K., Wahlefeld A. W., *Thrombosis Res.* 35, 475-84 (1984)] durchgeführt, bei der Batroxobin anstelle von Thrombin eingesetzt wird.

Beispiel C

5 **Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Apoprotein A1 (ApoA1) und das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen:**

10 Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden

15 einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

20 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird

25 jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim).

30

Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0,2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96 Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments Inc. USA).

5

Das humane Maus ApoA1 wird mit einer Sandwich ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman ApoA1 und eines monoklonalen antihuman ApoA1 Antikörpers (Biodesign International, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit 10 Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG Antikörper (KPL, USA) und Peroxidasesubstrat (KPL, USA)

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C - Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 15 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

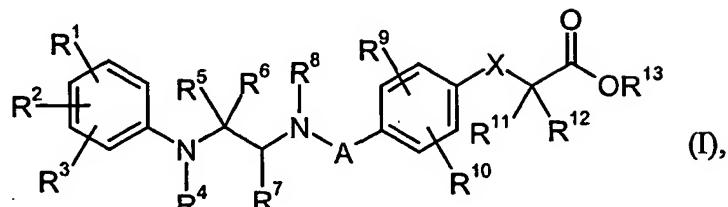
Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung 20 der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p<0.05$) um mindestens 20% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

25

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

worin

A für eine Bindung oder für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,10 X für O, S oder CH₂ steht,

R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, 15 (C₁-C₆)-Alkylaminosulfonyl, Nitro oder Cyano stehen,

oder

20 R¹ und R² an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam mit diesen einen aneliierten Cyclohexan- oder Benzolring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl-methyl-Gruppe substituiert ist,

und

25 R³ die oben angegebene Bedeutung hat,R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

5 R^7 für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

10 R^8 für Wasserstoff, (C_6 - C_{10})-Aryl oder für (C_1 - C_4)-Alkyl steht, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder Phenoxy, welche ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach durch Trifluormethyl substituiert sind, oder durch (C_6 - C_{10})-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Ringe ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

20 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C_4 - C_7)-Cycloalkylring bilden,

25 30 und

R¹³ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

5

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

10 A für eine Bindung oder für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

X für O, S oder CH₂ steht,

15 R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

20 R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

25 R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

30 R⁸ für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert ist, steht, wobei alle genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils

ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

5 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₄-C₇)-Cycloalkylring bilden,

und

15 R¹³ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), nach Anspruch 1 oder 2

worin

25 A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂-Gruppe steht,

X für O, S oder CH₂ steht,

30 R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

5 R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

10 R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom,
5 an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

15 R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder 5-gliedriges Heteroaryl methyl
10 mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,
 wobei die genannten aromatischen Ringsysteme ihrerseits jeweils ein-
 bis dreifach gleich oder verschieden durch Chlor, Fluor, Brom,
 Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Amino
 substituiert sein können,

15 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor
 oder Chlor stehen,

20 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen oder gemeinsam mit dem
 Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopentyl- oder
 Cyclohexylring bilden,

25 und

30 R¹³ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur
 entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

30 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), nach Anspruch 1, 2 oder 3

worin

5 A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,X für O, S oder CH₂ steht,R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,10 R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen,15 R⁴ für Wasserstoff steht,R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,20 R⁷ für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder insbesondere für Wasserstoff steht,R⁸ für Phenyl, Furanylmethyl oder Thienylmethyl steht, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können,25 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Wasserstoff stehen,30 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Methyl stehen,

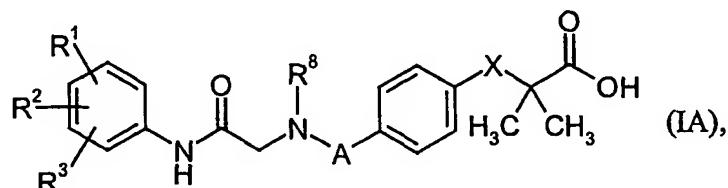
und

R^{13} für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann, oder insbesondere für Wasserstoff steht,

5

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

5. Verbindungen der Formel (IA)



in der

A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

15

X für O oder S steht,

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

20

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluor-methoxy, Chlor oder Fluor stehen,

und

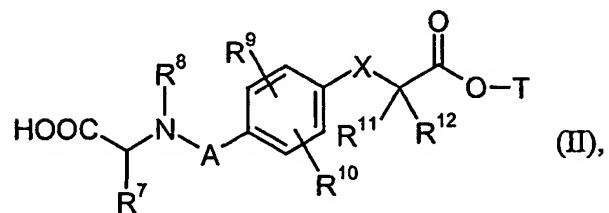
25

R^8 für Phenyl, Furanylmethyl, Thienylmethyl oder Oxazolylmethyl, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Methyl substituiert sein können, oder für 2-Methoxyethyl steht.

6. Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 15 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
10. Verwendung von Verbindungen der formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.
- 20 11. Verfahren zur vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.
- 25 12. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine Applikationsform überführt.
13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 30 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 151 -

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



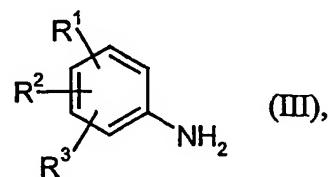
5 in welcher

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben

10 und

T für Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder für einen für die Festphasen-Synthese geeigneten polymeren Träger steht,

15 zunächst unter Aktivierung der Carbonsäure-Gruppe in (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

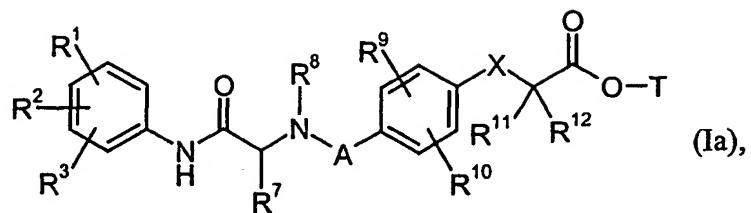


20 in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

25



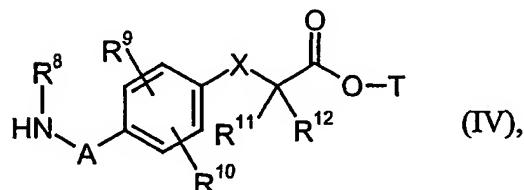
in welcher

5 A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene
Bedeutung haben,

umsetzt,

10 oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



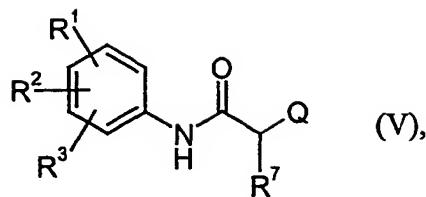
15

in welcher

A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung
haben,

20

in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel
(V)



in welcher

5 R^1, R^2, R^3 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben

und

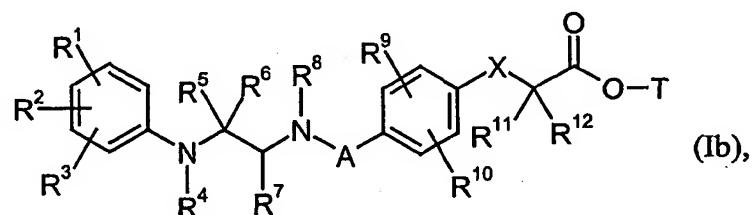
Q für eine geeignete Abgangsgruppe

10

gleichfalls zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) umsetzt,

15

dann die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Amid-Alkylierung bzw. Amid-Reduktion in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



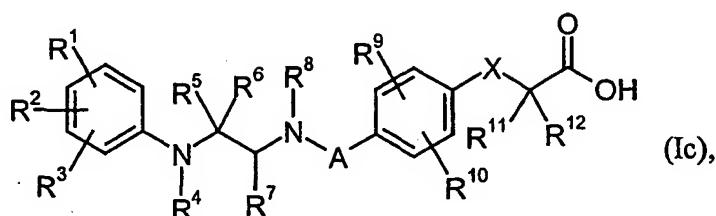
in welcher

20

A, X, T, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic)



5

in welcher

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene
10 Bedeutung haben,

überführt,

15 und diese gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Veresterung durch
Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

R¹³-Z (VI),

worin

20 R¹³ die oben angegebene Bedeutung hat

und

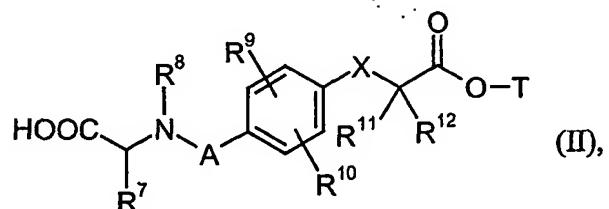
25 Z für eine geeignete Abgangsgruppe oder für eine Hydroxy-Gruppe
steht,

weiter modifiziert.

14. Verwendung gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung der Arteriosklerose, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel und zur Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel von Arteriosklerose und/oder Hypercholesterolemie.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert als Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors.

10 16. Verbindungen der Formel (II)



in welcher

15 A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die in Anspruch 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben

und

20 T für Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder für einen für die Festphasen-Synthese geeigneten polymeren Träger steht.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. April 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/028821 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 237/04,
333/20, 323/52, 317/18, C07D 307/52, 263/32, A61K
31/165, 31/421, 31/341, 31/381, A61P 9/10, C07C 229/36,
229/14

LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Am Falkenberg 159, 42113
Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11005

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. September 2001 (24.09.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
100 49 208.8 5. Oktober 2000 (05.10.2000) DE
101 24 905.5 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

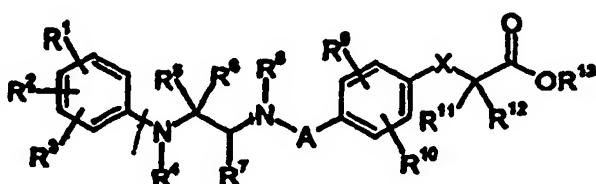
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 15. August 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PROPIONIC ACID DERIVATIVES WITH PPAR-ALPHA ACTIVATING PROPERTIES

(54) Bezeichnung: PROPIONSÄUREDERIVATE MIT PPAR-ALPHA AKTIVIERENDEN EIGENSCHAFTEN.

WO 02/028821 A3



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the
PPAR-alpha activating compounds of general
formula (I), for treating for example coronary
heart diseases, and to a method for producing
said compounds, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, A and X are
defined as in claim 1.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Anmeldung betrifft PPAR-alpha aktivierende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von zum Beispiel der
koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung, wobei die Variablen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³,
A und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07C237/04	C07C333/20	C07C323/52	C07C317/18	C07D307/52
	C07D263/32	A61K31/165	A61K31/421	A61K31/341	A61K31/381
	A61P9/10	C07C229/36	C07C229/14		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BROWN P J ET AL: "A Ureido-Thiobutyric Acid (GW9578) is a subtype-Selective PPARalpha Agonist with Potent Lipid-Lowering Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, no. 19, 9 April 1999 (1999-04-09), pages 3785-3788, XP002128791 ISSN: 0022-2623 page 3785, column 1 -page 3786, column 2; table 1 ---	1,2, 5-12, 14-16
A	WO 00 23407 A (GLAXO) 27 April 2000 (2000-04-27) cited in the application claims 1,6; examples ---	1,2, 5-12, 14-16

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2002

Date of mailing of the international search report

04/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11005

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 912 756 A (HANS PETER WOLFF ET AL.) 14 October 1975 (1975-10-14) claims; example 10 _____	1,2, 5-12, 14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11005

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0023407	A 27-04-2000	AU EP WO US	6350699 A 1149063 A2 0023407 A2 6306854 B1	08-05-2000 31-10-2001 27-04-2000 23-10-2001
US 3912756	A 14-10-1975	DE AT AT CH FR GB JP NL	2320387 A1 334364 B 331974 A 592681 A5 2226179 A1 1412915 A 50058056 A 7405165 A	31-10-1974 10-01-1976 15-05-1976 15-11-1977 15-11-1974 05-11-1975 20-05-1975 23-10-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11005

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07C237/04	C07C333/20	C07C323/52	C07C317/18	C07D307/52
	C07D263/32	A61K31/165	A61K31/421	A61K31/341	A61K31/381
	A61P9/10	C07C229/36	C07C229/14		

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BROWN P J ET AL: "A Ureido-Thiobutyric Acid (GW9578) is a subtype-Selective PPARalpha Agonist with Potent Lipid-Lowering Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 42, Nr. 19, 9. April 1999 (1999-04-09), Seiten 3785-3788, XP002128791 ISSN: 0022-2623 Seite 3785, Spalte 1 -Seite 3786, Spalte 2; Tabelle 1 ---	1,2, 5-12, 14-16
A	WO 00 23407 A (GLAXO) 27. April 2000 (2000-04-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,6; Beispiele ---	1,2, 5-12, 14-16
		-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

16. Mai 2002

04/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11005

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 912 756 A (HANS PETER WOLFF ET AL.) 14. Oktober 1975 (1975-10-14) <u>Ansprüche; Beispiel 10</u>	1,2, 5-12, 14-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0023407	A	27-04-2000	AU	6350699 A	08-05-2000
			EP	1149063 A2	31-10-2001
			WO	0023407 A2	27-04-2000
			US	6306854 B1	23-10-2001
US 3912756	A	14-10-1975	DE	2320387 A1	31-10-1974
			AT	334364 B	10-01-1976
			AT	331974 A	15-05-1976
			CH	592681 A5	15-11-1977
			FR	2226179 A1	15-11-1974
			GB	1412915 A	05-11-1975
			JP	50058056 A	20-05-1975
			NL	7405165 A	23-10-1974